

"Epidemiološka istraživanja raka dojke u Dubrovačko-neretvanskoj i Primorsko-goranskoj županiji u razdoblju 2003.-2012."

Vuinac, Jelena

Undergraduate thesis / Završni rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Dubrovnik / Sveučilište u Dubrovniku**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:155:663749>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-04**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Dubrovnik](#)



SVEUČILIŠTE U DUBROVNIKU
ODJEL ZA STRUČNE STUDIJE
PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ SESTRINSTVO

JELENA VUINAC

**EPIDEMIOLOŠKA ISTRAŽIVANJA RAKA DOJKE U
DUBROVAČKO-NERETVANSKOJ I PRIMORSKO-
GORANSKOJ ŽUPANIJI U RAZDOBLJU 2003. – 2012.**

**EPIDEMIOLOGICAL BREAST CANCER RESEARCH
IN THE DUBROVNIK-NERETVA AND PRIMORJE-
GORSKI KOTAR COUNTIES FROM 2003 TO 2012**

**ZAVRŠNI RAD
RESEARCH PAPER**

DUBROVNIK, 2016.

SVEUČILIŠTE U DUBROVNIKU

ODJEL ZA STRUČNE STUDIJE

PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ SESTRINSTVO

**EPIDEMIOLOŠKA ISTRAŽIVANJA RAKA DOJKE U
DUBROVAČKO-NERETVANSKOJ I PRIMORSKO-
GORANSKOJ ŽUPANIJI U RAZDOBLJU 2003. – 2012.**

ZAVRŠNI RAD

**EPIDEMIOLOGICAL BREAST CANCER RESEARCH
IN THE DUBROVNIK-NERETVA AND PRIMORJE-
GORSKI KOTAR COUNTIES FROM 2003 TO 2012**

RESEARCH PAPER

KANDIDAT:
Jelena Vuinac

MENTOR:
Mato Lakić dr.med

Dubrovnik, 2016.

SADRŽAJ

SAŽETAK.....	1
SUMMARY.....	2
1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	3
1.1. Epidemiološka situacija u svijetu	3
1.2. Epidemiološka situacija u Hrvatskoj.....	6
1.3. Rizični i protektivni čimbenici za razvoj raka dojke.....	8
1.4. Podjela raka dojke	11
1.5. Dijagnostika	13
1.6. TNM-status.....	17
1.7. Liječenje	19
1.7.1. Kirurško liječenje raka dojke	20
1.7.2. Radioterapija	23
1.7.3. Kemoterapija	24
1.8. Uloga medicinske sestre u zbrinjavanju pacijentica oboljelih od raka dojke	25
1.9. Nacionalni program za rano otkrivanje raka dojke	26
1.10. Registar za rak dojke	28
2. MATERIJALI I METODE	29
3. REZULTATI INCIDENCIJE RAKA DOJKE	29
4. REZULTATI SMRTNOSTI RAKA DOJKE.....	34
5.RASPRAVA.....	39
5. ZAKLJUČAK	40
LITERATURA	41
POPIS SLIKA, GRAFIKONA I DIJAGRAMA	42
POPIS TABLICA.....	43
POPIS REFERENCI.....	44

***SAŽETAK**

Rak dojke jedan je od značajnijih javno-zdravstvenih problema svjetske populacije, jednako kao i hrvatske. Porast incidencije bilježi se u većini zemalja među koje spada i Hrvatska. U manje razvijenim zemljama rak dojke glavni je uzrok velikog pomora žena, no iako razvijenije zemlje raspolažu većim mogućnostima i resursima, njegova pojava nezaobilazna je i u razvijenijim zemljama svijeta. Napretkom terapije, i zahvaljujući metodi ranog otkrivanja razvijenije zemlje ipak bilježe pad mortaliteta unatoč općem trendu porasta incidencije. Uz pomoć više dijagnostičkih metoda kao što su fizikalni pregled dojki, kojim se ustanovi postoji li promjena na dojci, ili mamografija, koja pomaže u ranom otkrivanju promjena koje zbog svoje veličine ne mogu biti uočene na fizikalnom pregledu, cilj je otkriti u što većem postotku rak u početnom stadiju, poboljšati kvalitetu života bolesnika i u konačnici smanjiti troškove liječenja i postotak smrtnosti.

Cilj rada je analizirati i usporediti kretanje incidencije i mortaliteta od raka dojke u žena u Primorsko-goranskoj i Dubrovačko-neretvanskoj županiji za period od 2003. do 2012. godine.

KLJUČNE RIJEČI: rak, dojka, incidencija, mortalitet, Primorsko-goranska županija, Dubrovačko-neretvanska županija.

SUMMARY

Breast cancer is one of the more significant health problems in the world, but also in Croatia. Incidence growth is being actively measured in most countries, including Croatia. In less developed countries breast cancer is a main cause of women mortality, and although more developed countries have more resources at their disposal to combat the disease, its occurrence is still unavoidable. With the advancement in various therapies, and thanks to the early-discovery method developed countries still have noted a decrease in mortality rates despite the general incidence growth. With an increase in diagnostic methods (like a physical breast exam or mammograph), which help in an early discovery of changes that wouldn't be able to be noted in a regular physical exam, the goal is to discover as many cases in their early stages, increase the patients' quality of life and finally, to decrease the cost of treatment and mortality rates. The goal of this research paper is to analyze and compare the incidence and mortality rates relating to breast cancer in women in the Primorje-Gorski kotar and Dubrovnik-neretva counties from 2003 to 2012.

KEYWORDS: cancer, breast, incidence, mortality, Primorje-Gorski kotar county, Dubrovnik-neretva county.

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Svaki čovjek je obilježen nekim bolestima te mu na tijelu i duši ostaju trajni ožiljci. Rak dojke ne ostavlja samo vanjske vidljive tragove, već u trenu pretvara žene u tjelesno i fizički bolesne osobe [1]. Statistički gledano, u Europi godišnje oboli 330.000 žena te se smatra kako će u budućnosti rak dojke promijeniti život svakoj osmoj ženi na svijetu, ali i u Hrvatskoj. Statistika dokazuje da je rak dojke uglavnom bolest ženske populacije iako se u mnogo manjoj mjeri pojavljuje i kod muške populacije.

Porast incidencije zabilježen je u većini država, među kojima je i Hrvatska. Rak dojke je jedan od velikih problema razvijenih država svijeta. Iako razvijene države svijeta imaju veće mogućnosti i resurse za prevenciju i liječenje ove bolesti u odnosu na nerazvijene države, još uvijek je u razvijenim državama rak dojke veći problem u odnosu na manje razvijene države.

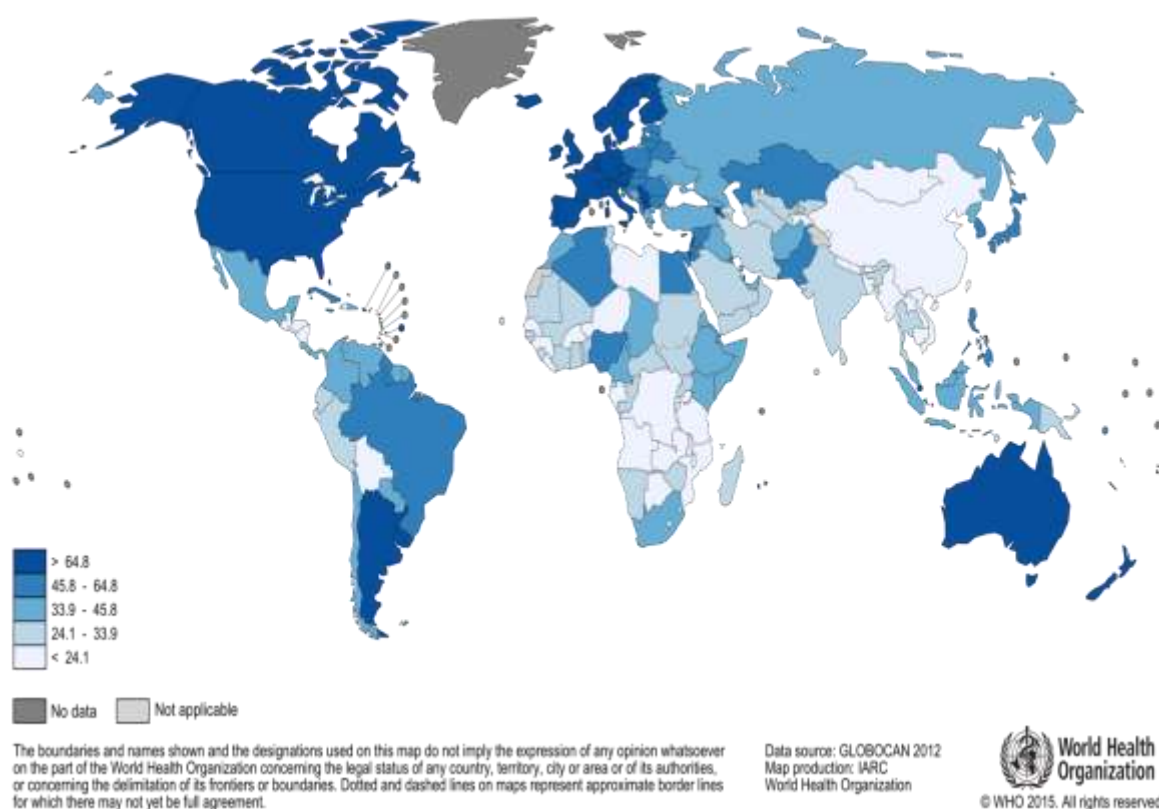
U današnje moderno doba medicina svakodnevno napreduje te uvelike olakšava rano otkrivanje teških bolesti, poput, raka dojke te se modernim slikovnim dijagnostičkim pretragama i liječenjem modernim lijekovima i novim tehnologijama radioterapije uvelike ublažavaju simptomi i ubrzava dijagnostika i liječenje raka dojke. No, treba spomenuti i da moderna medicina nije usmjerena samo na preživljavanje bolesnice, već je usmjerena i na što brži oporavak te i sam povratak u prvobitno stanje.

1.1. Epidemiološka situacija u svijetu

Međunarodna agencija Globocan je agencija za istraživanje raka [2]. Ona prati i omogućava uvid u globalno stanje 28 različitih vrsta raka među koje spada i rak dojke

[3]. Prema podacima iz 2012. godine dijagnosticirano je 1.67 milijuna novih slučajeva raka dojke što čini 25% ukupne pojave raka žena u svijetu te se time potvrđuje da se radi o najčešćem raku. U nerazvijenijim zemljama u svijetu prijavljeno je 883.000 slučajeva dok ih je nešto manje 794.000 prijavljeno u razvijenijim zemljama. Same stope incidencije variraju po različitim regijama [4] te je tako u razvijenijim državama, poput, SAD-a, Kanade i zapadno europskim zemljama sve veći porast incidencije dok je u slabije razvijenim zemljama, poput, afričkih zemalja, primijećena sve veća brojka smrtnosti. Na donjoj slici (**Slika 1.**) vidi se primjer incidencije raka dojke u svijetu 2012. [5].

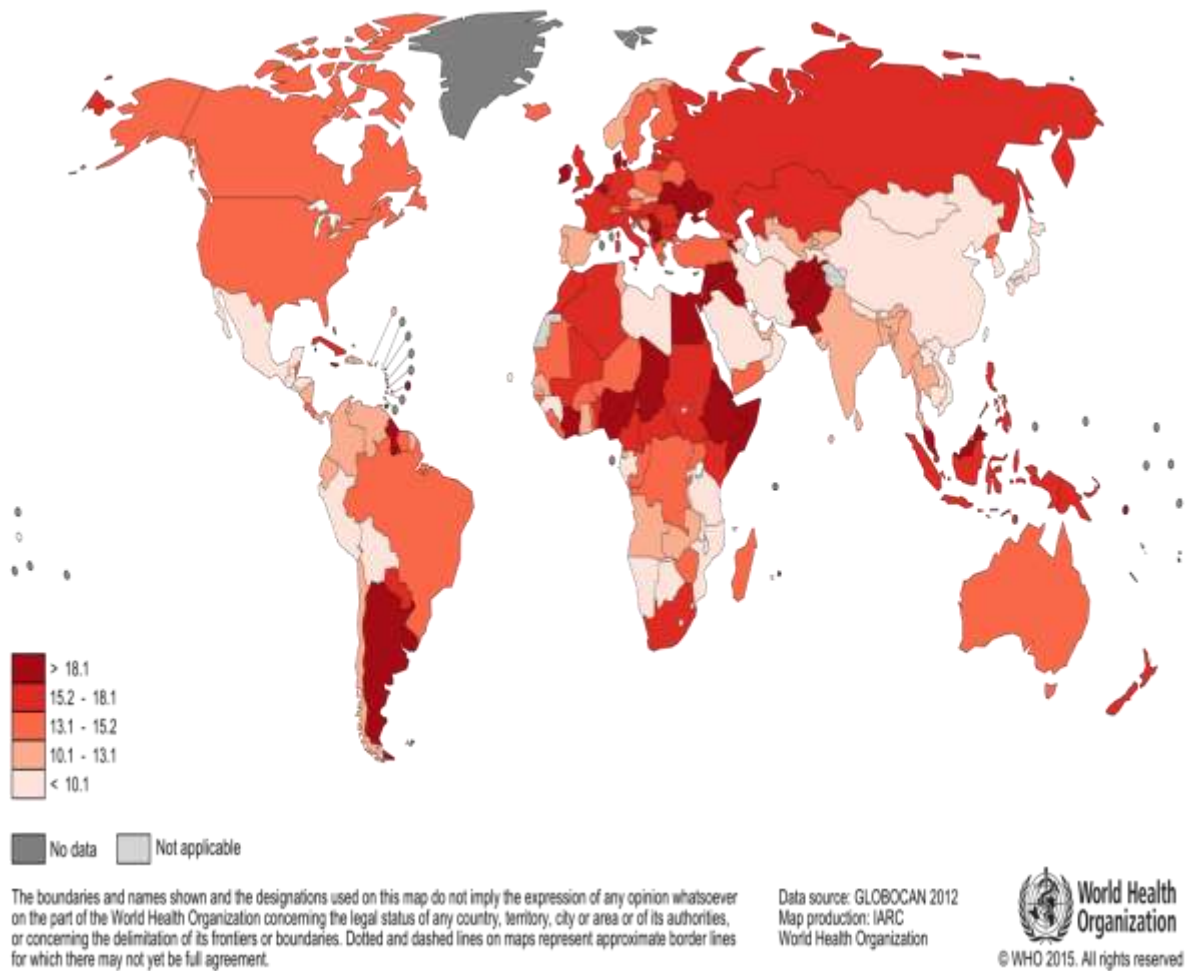
Slika 1: Incidencija raka dojke u svijetu 2012. godine



Izvor: GLOBOCAN 2012 (IARC)

Na slici niže (**Slika 2.**) vidi se primjer smrtnosti kod žena od raka dojke 2012. godine [6].

Slika 2: Mortalitet raka dojke u svijetu 2012. godine



Izvor: GLOBOCAN 2012 (IARC)

Rak dojke najčešći je oblik raka od kojeg oboljevaju žene u razvijenom svijetu, ali i u Hrvatskoj. Brojka oboljelih svakodnevno raste te od raka u Europskoj uniji godišnje oboli više od 400.000 žena što je približno jednako broju oboljelih žena u razvijenom svijetu (100 na 100.000 žena). Kao što je spomenuto, očekuje se da će u budućnosti od raka dojke oboljeti svaka osma žena na svijetu [7]. Najčešće oboljevaju žene između pedesete i sedamdesete godine života. U tridesetogodišnjem vremenskom intervalu, od 1979. godine do 2008. godine gotovo je udvostručen broj slučajeva novootkrivenog raka dojke u žena. Rizik obolijevanja od raka dojke raste sa starošću žena, a u nastavku slijedi primjer:

- Starost 20 – 29 godina 1 od 2000 žena oboli od raka dojke
- Starost 30 – 39 godina 1 od 229 žena oboli od raka dojke
- Starost 40 – 49 godina 1 od 68 žena oboli od raka dojke
- Starost 50 – 59 godina 1 od 37 žena oboli od raka dojke
- Starost 60 – 69 godina 1 od 26 žena oboli od raka dojke (American Cancer Society Breast Cancer Facts & Figures, 2005-2006).

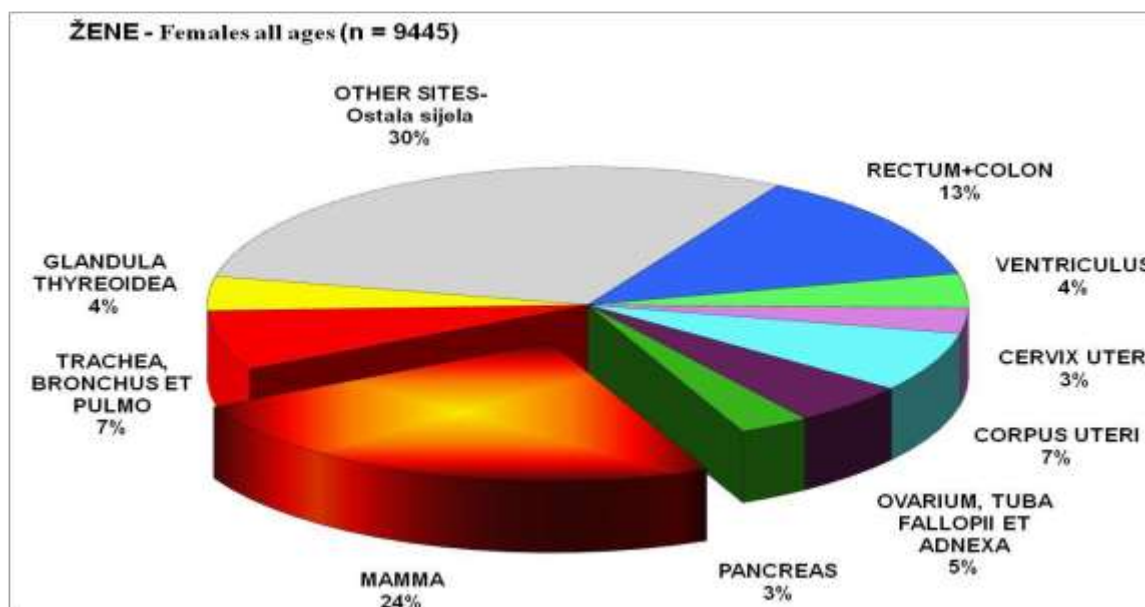
1.2. Epidemiološka situacija u Hrvatskoj

U 2011. godini, prema Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo, 13 645 osoba umrlo je od raka od čega je 7 865 muškaraca te 5 780 žena. Stope mortaliteta bile su 318,4/100 000, i to 380,5/100 000 kod muškaraca te 260,5/100 000 kod žena te je odnos muškaraca i žena iznosio 58:42 [8].

Rak dojke u Hrvatskoj obuhvaća 22% žena oboljelih od raka, što ga čini najučestalijim karcinomom. Značajniji postotak se javlja u žena nakon 30. godine života, a svoj vrhunac dostiže kod starijih žena.

Prikaz najčešćih sijela karcinoma vidljiv je na grafikonu niže (**Grafikon 1.**) [9].

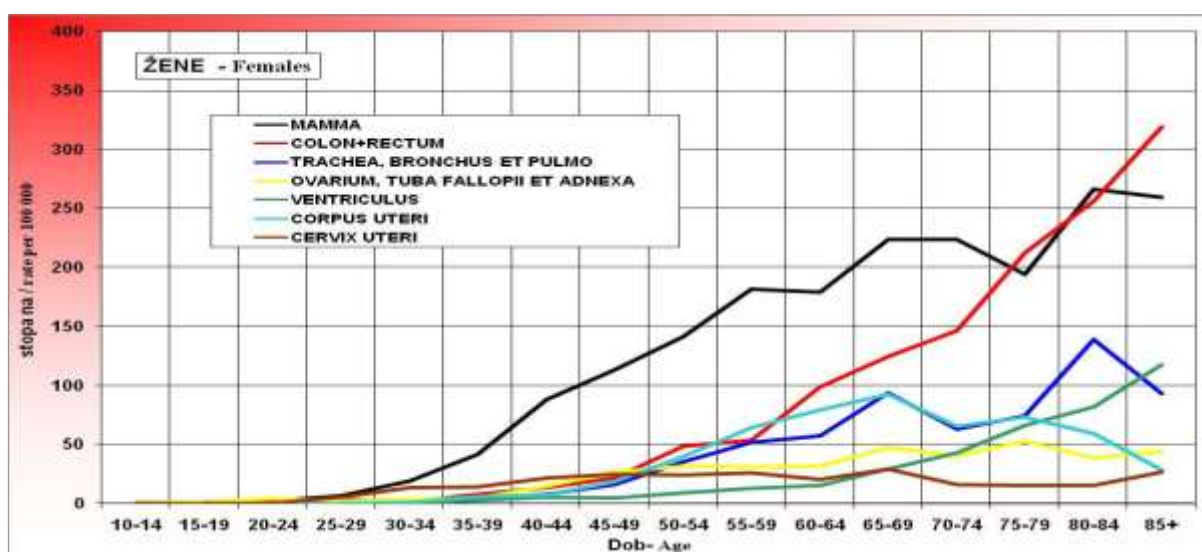
Grafikon 1: Raspodjela prema sijelima 2011. godine



Izvor; Hrvatski Zavod za Javno Zdravstvo, Registar za rak, 2012. godine, bilten br. 37

Omjer rasprostranjenosti različitih sijela karcinoma u odnosu na dob oboljelih žena prikazan je na grafikonu niže (**Grafikon 2.**) [10].

Grafikon 2: Sijela po dobi



Izvor; Hrvatski Zavod za Javno Zdravstvo, Registar za rak, 2012.godine, bilten br. 37

1.3. Rizični i protektivni čimbenici za razvoj raka dojke

Većina žena koja ima jedan ili više rizičnih čimbenika za rak dojke nikada ne razvije rak dojke, dok mnogo žena s rakom dojke nemaju niti jedan poznati rizični čimbenik (osim što su žene i što stare) [11]. Čak i kada neka žena s rizičnim čimbenicima razvije rak dojke, teško je znati koliko su ti čimbenici pripomogli razvitku bolesti. Neki rizični čimbenici, poput dobi ili rase, ne mogu se mijenjati, dok su drugi povezani s rizicima iz okoliša ili ponašanjima osobe poput pušenja, konzumiranja alkohola ili prehrane.

Rak je bolest kod koje dolazi do promjene stanica različitih tkiva koja se počnu nekontrolirano razmnožavati te se ponekad mogu širiti u druga tkiva ili organe (prenose se u druge udaljene organe te tvore metastaze). Same mutacije mogu biti nasljedne, no najčešće su stečene ili nastaju prilikom svakodnevnog dijeljenja stanica. Također, mogu biti i posljedica štetnih djelovanja tvari iz okoliša.

Dakle, rizične čimbenike za nastanak raka dojke možemo podijeliti u dvije osnovne skupine:

1. Rizični čimbenici koji se ne mogu promijeniti
 - a. Spol – žene 100 puta češće obolijevaju od raka dojke od muškaraca
 - b. Dob – starenje je jedan od najvažnijih rizičnih čimbenika za većinu karcinoma
 - c. Neki naslijeđeni geni - mutacije određenih gena naslijeđenih od majke ili oca povećavaju rizik za obolijevanje od raka dojke. Dosadašnja istraživanja pokazuju kako su ovi geni uzrok pojavnosti u manje od 10% karcinoma dojke. Postoji više gena povezanih s nastankom raka dojke, no BRCA1 i BRCA2 su dva glavna gena odgovorna za nasljedni tip karcinoma dojke. Životni rizik obolijevanja od raka dojke u prisutnosti BRCA1 mutacije je 80-85%, uz 60% vjerojatnosti da će bolest biti obostrana. Rizik od naknadnog obolijevanja od raka dojke i smrtnosti je smanjen zahvaljujući provođenju zaštitne (profilaktike) kirurgije. Prije

takve operacije obvezna je pažljiva genetska procjena i psihološko savjetovanje.

- d. Obiteljska povijest raka dojke – važno je znati kako 80% žena koje su oboljele od raka dojke nemaju pozitivnu obiteljsku povijest bolesti. U osobe koja u obitelji u prvom koljenu (majka, sestra, kćerka, brat ili otac) ima osobu oboljelu od raka dojke, povećava se rizik za razvoj maligne bolesti, posebno ako je srodnik u trenutku postavljanja dijagnoze imao manje od 45 godina.
- e. Osobna anamneza – prethodno postojeće oboljenje raka jedne dojke povećava rizik od pojave raka na drugom dijelu iste dojke ili u drugoj dojci.
- f. Povećana gustoća tkiva dojke – žene koje imaju veće omjere žljezdanog i fibroznog tkiva naspram masnom imaju povećani rizik raka dojke.
- g. Ranije postojanje određenih benignih promjena u dojci – rizik od raka dojke posebno je povišen u žena u kojih je prethodnom biopsijom ustanovljeno postojanje atipične lobularne hiperplazije i atipične duktalne hiperplazije. Isto tako, mnoga druga benigna stanja povećavaju vjerojatnost maligne alteracije.
- h. Izloženost estrogenu i progesteronu tijekom života – povećan rizik za razvoj raka dojke je u žena koje su dobile prvu menstruaciju prije dvanaeste godine života i posljednju menstruaciju imale nakon 55 godine života.
- i. Radioterapija dojke tijekom djetinjstva ili odrastanja – provođenje radioterapije područja prsnog koša i dojke tijekom djetinjstva ili odrastanja, obično kod liječenja limfoma, povećava rizik obolijevanja od raka dojke u odrasloj životnoj dobi.

2. Rizični čimbenici povezani sa stilom života

- a. Konzumiranje alkohola – jasno je dokazana povezanost raka dojke i pijenja alkohola.
- b. Prekomjerna težina i pretilost – prekomjerna tjelesna težina ili pretilost povećavaju rizik obolijevanja od raka dojke, posebice, nakon menopauze. Razlog tome može biti proizvodnja estrogena u masom tkivu, glavnom izvoru estrogena žena u menopauzi.
- c. Tjelesna aktivnost – raste broj dokaza koji govore u prilog tome da tjelesna aktivnost snižava rizik od raka dojke.
- d. Rađanje - povećan rizik za razvoj raka dojke je u žena koje nisu nikada rodile ili su svoje prvo dijete dobile nakon navršениh 30 godina.
- e. Korištenje lijekova koji sadrže estrogen i progesteron.
 - Upotreba hormonskog nadomjesnog liječenja kao nadoknada prirodnih hormona nakon menopauze povećava rizik od razvoja raka dojke.. U žena koje su prestale s uzimanjem oralne kontracepcije, nakon razdoblja od 10 godina, više ne postoji povećan rizik od raka dojke od navedenog lijeka.
- f. Upotreba hormonskog nadomjesnog liječenja kao nadoknada prirodnih hormona nakon menopauze povećava rizik od razvoja raka dojke. Povećan rizik od raka dojke je potvrđen za hormonsko nadomjesno liječenje koje podrazumijeva kombinaciju estrogena i progesterona, a u manjoj mjeri za hormonsko liječenje koje uključuje samo estrogene. Povećan rizik od raka dojke postoji kod trenutnog ili nedavnog korištenja navedenog liječenja. Među ženama koje su prestale s uzimanjem hormonalnog nadomjesnog liječenja u razdoblju od najmanje pet godina, rizik za rak dojke nije veći u odnosu na nekoga tko nikada nije uzimao hormone kao nadomjesno liječenje.

1.4. Podjela raka dojke

Trenutne spoznaje o raku dojke omogućavaju da se karcinome dojke svrsta prema biološkom podtipu u pet velikih podskupina. Tako se karcinome dojke [12] prema profilu genskog izražaja dijeli na: luminalni tip A, luminalni tip B, tip sličan normalnoj dojci (engl. normal-breast-like), tip nalik bazalnim stanicama (engl. basal-like) i HER-2 tip (tip s prekomjernom HER-2 ekspresijom (Rouzier, 2005). Slična ovoj podjeli je i surogatna kliničko-patološka podjela temeljena na imunohistokemijskoj pretrazi tkiva primarnog tumora na izražaj estrogenih, progesteronskih i HER2 receptora, te mjerenju sposobnosti diobe putem određivanja proliferacijskog indeksa korištenjem Ki-67 antigena (**Tablica 1.**) [13]. Njome se koristi u svakodnevnom kliničkom radu te je usvojena od strane panelista na konferenciji o liječenju ranog raka dojke, održanoj u St. Gallenu u ožujku 2013. Podjela je vrlo slična onoj prema profilu genskog izražaja a uključuje sljedeće podtipove: [14]

1. luminalnom A sličan,
2. luminalnom B sličan (HER2 negativan),
3. luminalnom B sličan (HER2 pozitivan)
4. HER2 pozitivan (neluminalni)
5. trostruko negativan (duktalni, engtriple negative).

Karcinomi dojke luminalnog tipa A imaju visoku ekspresiju ER (estrogenskih receptora) i PR (progesteronskih receptora), HER2 su negativni, niskog su histološkog gradusa, te izvrsne prognoze. Karcinomi dojke luminalnog tipa B su također ER pozitivni, ali imaju visoki histološki gradus, visoki stupanj proliferacije (visok postotak Ki-67 indeksa), niski izražaj PR (smatra se da je 20% ta granica niskog izražaja), te lošiju prognozu nego oni luminalnog tipa A. Karcinomi HER-2 tipa (neluminalni) su obično ER negativni i imaju visoku izraženost HER-2. Trostruko negativni karcinomi su ER, PR te HER2 negativni.

Tablica 1: Surogatna kliničko-patološka definicija intrinzičkih podtipova karcinoma dojke

LUMINALNOM A SLIČAN: ER, PgR poz, HER2 neg, niski Ki-67
LUMINALNOM B SLIČAN: ER poz, HER2 neg i: Ki-67 visok, PgR neg ili nizak
LUMINALNOM B SLIČAN HER2 POZITIVAN
HER2 POZ NELUMINALNI: HER2 poz, ER i PgR negativan
TROSTRUKO NEGATIVAN: ER, PgR, HER2 neg

Izvor: <https://www.astrazeneca.hr/clanci/Podtipovi-raka-dojke-i-specificnosti-njihova-lijecenja>

Genski profil karcinoma dojke, osim za podjelu, služi i kao prognostički i prediktivni čimbenik koristeći izražaj ograničenog niza gena [15]. Do danas su dva takva testa ušla u kliničku primjenu. Mammaprint test koristi tehniku DNK mikročipa za analizu profila izražaja 70 gena iz smrznutih uzoraka tkiva te OncotypeDx koji koristi metodu PCR reverzne transkriptaze (RT-PCR) na RNA izoliranoj iz stanica raka dojke uklopljenih u parafin te analizira izražaj 21 gena. Danas se sustavno adjuvantno liječenje (kemoterapija, hormonska terapija, biološka-ciljana terapija) nastoji sve više prilagoditi (personalizirati) svakoj pojedinoj bolesnici, a prvi korak u tome je određivanje biološkog podtipa. Osnovni principi određivanja sustavnog liječenja prema podtipu prikazani su u tablici niže (**Tablica 2.**) [16].

Tablica 2: Okvirne preporuke za sistemsku terapiju raka dojke prema podtipovima

PODTIP	VRSTA TERAPIJE
LUMINALNOM A SLIČAN	Hormonska terapija svima, nekima i kemoterapija
LUMINALNOM B SLIČAN HER2 neg	Hormonska terapija svima, kemoterapija većini
LUMINALNOM B SLIČAN HER2 poz	Kemoterapija, antiHER2, hormonska terapija
HER2 POZ NELUMINALNI	Kemoterapija, antiHER2
TROSTRUKO NEGATIVAN (duktalni)	Kemoterapija

Izvor: <https://www.astrazeneca.hr/clanci/Podtipovi-raka-dojke-i-specificnosti-njihova-lijecenja>

1.5. Dijagnostika

Budući da rano otkrivanje i liječenje raka dojke poboljšava prognozu, ovo razlikovanje mora, prije završetka obrade pružiti zaključke. Ukoliko se na osnovi kliničkog pregleda sumnja na lokalno uznapredovali rak ili diseminirani rak prvo se treba učiniti biopsija, u ostalim slučajevima dijagnoze obrada je , poput, one kod kvržica dojke. A to je obvezna mamografija i ultrazvuk, uz citološku analizu prije biopsije ili kirurškog zahvata te magnetska rezonanca radi isključivanja multicentričnosti procesa (kod odluke o poštudnom kirurškom zahvatu). Kod odluka za biopsiju obostrani mamogram, ultrazvuk te magnetska rezonanca može pomoći prilikom određivanja drugih područja koja bi trebalo biopsirati i daje osnovne pokazatelje za kasnije postupke. Međutim, negativni rezultati slikovnih dijagnostičkih metoda kod suspektnog procesa ne bi trebali promijeniti odluku o izvođenju biopsije. Biopsija se može učiniti iglom ili incizijom ili, ako je tumor mali, ekscizijom što nazivamo otvorenom kirurškom biopsijom. Bilo koji isječak kože s biopsijskim uzorkom treba pregledati jer može sadržati zloćudne stanice u limfnim prostorima dermisa. Rutinski se, za poboljšanje točnosti radi stereotaktička (biopsija iglom tijekom mamografije) ili ultrazvukom vođena biopsija.

Dio pozitivnog biopsijskog uzorka bi trebalo analizirati na estrogenske i progesteronske receptore te HER2 protein. Leukocite bi trebalo testirati na *BRCA1* i *BRCA2* gene kada obiteljska anamneza sadrži brojne slućajeve raka dojke ranog nastupa, kad se rak jajnika pojavi u bolesnica s obiteljskom anamnezom raka dojke ili jajnika, kad se rak dojke ili jajnika pojave u iste bolesnice, kad bolesnice imaju nasljeđe Aškenazi Židova ili kad obiteljska anamneza uključuje pojedinaćni slućaj raka dojke u muškarca.

U traganju za metastatskom bolešću temeljno se radi rendgen prsnog koša, KKS , testovi funkcije jetre te uzv abdomena. Općenito se ne preporučuje mjerenje karcinoembrionskog (CEA) antigena, karcinomskog antigena (CA) 15–3, CA 27– 29 ili njihove kombinacije u serumu ali ih je kod dokazane bolesti potrebno odrediti. Pretraga kostiju bi se trebala učiniti ako bolesnice imaju tumore veći od 2 cm, mišićno–koštanu bol, limfadenopatiju ili povišenje alkalne fosfataze ili Ca u serumu. CT abdomena i prsnog koša se radi ako bolesnica ima abnormalne testove jetrene funkcije,

hepatomegaliju ili lokalno uznapredovali rak sa ili bez zahvaćanja aksilarnih limfnih čvorova.

Određivanje diferencijacije i kliničkog stadija slijedi TNM klasifikaciju (**Tablica 3.**). Konačan stadij bolesti [17] se određuje izvođenjem operativnog zahvata, kojim se može procijeniti zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova.

Tablica 3: Određivanje stadija i preživljavanje od raka dojke

ODREĐIVANJE STADIJA I PREŽIVLJENJE OD RAKA DOJKE				
STADIJ	TUMOR	METASTAZE U REGIONALNE LIMFNE ČVOROVE/UDALJENE METASTAZE	10-GOD PREŽIVLJENJE BEZ ZNAKOVA BOLESTI (%)*	
			Bez liječenja	Optimalno liječenje
0	Tis	N0/M0	94	98
I	T1†	N0/M0	92	96
IIA	T0	N1/M0	80	90
	T1†	N1/M0	75	87
	T2	N0/M0	83	90
IIB	T2	N1/M0	60	80
	T3	N0/M0	50	75
		N1 (1–3 čvora)/M0	40	70
		N2 (4–9 čvorova)/M0	30	65
		N2 (čvorovi uz a. marnu/uz a. marnu)/M0	30	60
IIIA	T0	N2/M0	50	75
	T1†	N2/M0	60	80
	T2	N2/M0	55	75
	T3	N1/M0	45	70
	T3	N2/M0	30	65
IIIB	T4	N0/M0	25	40
	T4	N1/M0	10	30
	T4	N2/M0	5	10
IIIC	Bilo koji T	N3/M0	5	10
IV	Bilo koji –	Bilo koji N/M1	5	10

Izvor: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/ginekologija/bolesti-dojke/rak-dojke>

Mamografija, učinjena jednom godišnje, smanjuje smrtnost za 25 do 35% u žena ≥ 50 god. Međutim, o probiru žena od 40 do 50 god. postoji prilično razilaženje mišljenja; preporuke uključuju godišnju mamografiju (American Cancer Society), mamografiju svakih 1 do 2 godine (National Cancer Institute), i neprovođenje redovite mamografije (American College of Physicians).

Klinički pregled dojke (KPD) je obično dio redovite zdravstvene zaštite žena >35 god.; njome se može otkriti 7 do 10% slučajeva raka koji se na mamogramu ne može vidjeti. U SAD-u, KPD nadopunjuje, a ne zamjenjuje probirnu mamografiju. Međutim, u nekim zemljama gdje se mamografija smatra preskupom, KPD je jedini način probira; podaci o njezinoj učinkovitosti u toj ulozi se razlikuju.

Nije dokazano da samopregled dojke (SPD) smanjuje stopu smrtnosti, ali se široko provodi. Budući da negativni SPD može potaknuti neke žene da prvo požele obaviti mamografiju ili KPD, potreba za tim postupcima se naglašava kad ih se podučava samopregledu.

Dugoročna prognoza ovisi o opsežnosti zahvaćanja pojedinih limfnih čvorova, broju zahvaćenih aksilarnih limfnih čvorova, veličini primarnog tumora, stupnju diferenciranosti tumora, kliničkom stadiju, prisutnosti estrogenskih i progesteronskih receptora, dobi bolesnice i prisutnosti HER2 proteina tj u konačnici imunofenotipu tumora.

Stanje limfnih čvorova povezano je s preživljenjem bez znakova tumora i sveukupnim preživljenjem bolje od ostalih prognostičkih čimbenika. U bolesnica s nezahvaćenim limfnim čvorovima, 10-godišnje preživljavanje bez znakova tumora kao i stopa sveukupnog preživljenja iznosi preko 80%. U bolesnica sa zahvaćenim limfnim čvorovima, stope su znatno niže.

Vjerojatnost zahvaćanja limfnih čvorova je veća uz veće tumore koji također znače i lošiju prognozu bez obzira na stanje čvorova. Bolesnice sa slabo diferenciranim tumorima imaju lošiju prognozu.

Bolesnice s ER+ tumorima imaju nešto bolju prognozu i veću vjerojatnost povoljnog utjecaja hormonskog liječenja. Bolesnice s progesteronskim receptorima u tumoru mogu također imati bolju prognozu.

Kada je HER2 gen (*HER2/neu* [*erb-b2*]) pojačan (amplificiran), HER2 je pretjerano eksprimiran, pojačavajući rast stanice i umnožavanje te često dovodi do agresivnijih tumorskih stanica. Pretjerana ekspresija HER2 može biti povezana s visokim histološkim stupnjem, ER– tumorima, jačom proliferacijom, većim tumorima te stoga i s lošijom prognozom (MSD priručnik: dijagnostike i terapija, 2014).

Za svaki određeni stadij se čini kako bolesnice s *BRCA1* genom imaju lošiju prognozu od onih sa sporadičnim tumorima, možda stoga što imaju veći udio karcinoma visokog gradusa, negativnih na hormonske receptore. Bolesnice s *BRCA2* genom vjerojatno imaju jednaku prognozu kao i one bez gena ako tumori imaju slične osobine. Uz bilo koji od tih gena, opasnost od drugog primarnog raka u preostalom tkivu dojke je povećana (do možda čak i 40%).Što je važno uzeti u obzir prilikom odluke o daljnim postupcima kod bolesnice.

Kod najznačajnijih prognostičkih čimbenika obuhvaćaju se i klasični prognostički čimbenici kao što su: TNM- status (veličinu samog tumora, zahvaćenost limfnih čvorova te prisutnost udaljenih metastaza na drugim organima u tijelu), morfologija tumora (grading, histološki tip, vaskularne i limfogene invazije), prisutnost steroidnih receptora te starost pacijenta. Kod najnovijih prognostičkih čimbenika razmatra se prisutnost proliferacije ili DNA-ploidije (S-Phasefactor, Ki67), EGF – receptora, raznih onkogeni te samih faktora rasta (p53, TGF-beta) kao i proteaza asociiranih s tumorima (urokinaza, plazminogen aktivatora, kathepsin D). Najpovoljnije prognoze imaju tzv. „low – risk“ pacijentice kod kojih se radi o histološki diferenciranim karcinomima s visokim sadržajima steroidnih receptora.

1.6. TNM-status

Za prognozu i liječenje raka dojke, osim histopatološke slike, važno je znati i klinički stupanj proširenosti tumora. Osnovu za klasifikaciju zloćudnih tumora, prema njihovoj rasprostranjenosti dao je Francuz Pierre Denoix u razdoblju između 1943. i 1953. godine. On je tumor (T) svrstao prema tome da li je zahvatio i regionalne limfne čvorove-noduse (N) ili je već stvorio i udaljene metastaze (M). Zato je svoj sustav klasificiranja zloćudnih tumora i nazvao TNM sustavom (**Tablica 4.**) [18]. Danas je prihvaćena TNM klasifikacija UICC (International Union against Cancer), koja je 1987. godine doživjela promjene u smislu približavanja UICC i AJC (American Joint Commission on Cancer Staging and End Results Reporting). Ona je rezultat kliničkog, radiološkog i laboratorijskog pregleda (<http://rakdojke.kbsplit.hr/rakdojke-nastavak.htm>).

Tablica 4: TNM klasifikacija raka dojke

Tablica 4. TNM klasifikacija raka dojke (65)
Tx Primarni tumor se ne može dokazati
T0 Nepalpabilan tumor
Tis Preinvazivni rak (carcinoma in situ), neinfiltrirajući intraduktalni rak ili Pagetova bolest bradavice bez znakova tumora
T1 Tumor s najvećim promjerom 2 cm
T1a Tumor s najvećim promjerom do 0,5 cm
T1b Tumor s najvećim promjerom između 0,5 i 1 cm
T1c Tumor s najvećim promjerom između 1 i 2 cm
T2 Tumor s najvećim promjerom između 2 i 5 cm
T3 Tumor s najvećim promjerom većim od 5cm
T4 Tumor bilo koje veličine s direktnim širenjem na zid prsnog koša ili kožu
T4a Zahvaćen zid prsnog koša
T4b Edem, prožimanja ili ulceracija kože dojke (uključujući i peau d'orange) ili okolni kožni čvorići, u području iste dojke
T4c Obuhvaća T4a i T4b
T4d Upalni karcinom
PNx Regionalni limfni čvorovi se ne mogu odrediti

pN0 Reg. Limfni čvorovi nisu zahvaćeni
pN1 Istostrani pazušni limfni čvorovi su zahvaćeni i pomični
pN2 Istostrani pazušni limfni čvorovi srasli međusobno ili na susjedne strukture
pN3 Zahvaćeni su istostrani unutrašnji limfni čvorovi unutar dojke
Mx Metastaze se ne mogu odrediti
M0 Nema dokaza udaljenih metastaza
M1 Udaljene metastaze
pN1a mikrometastaze, manje od 0,2 cm
pN1b metastaze u jednom ili više limfnih čvorova veće od 0,2 cm
pN1bI metastaze u jednom do tri limfna čvora, veličine 0,2 do 2 cm
pN1bII metastaze u 4 ili više limfnih čvorova, veličine 0,2 do 2 cm
pN1bIII tumor prelazi kapsulu limfnih čvora i manji je od 2cm
pN1bIV metastaze u limfnom čvoru veličine 2cm ili veće

Izvor: <http://rakdojke.kbsplit.hr/rakdojke-nastavak.htm>

Najznačajniji prognostički čimbenici obuhvaćaju klasične prognostičke čimbenike:

- TNM-status - veličinu tumora, zahvaćenost limfnih čvorova kao i prisustvo udaljenih metastaza; morfoloiju tumora - grading, histološki tip, vaskularnu i limfogenu invaziju;
- Prisustvo streoidnih receptora, kao i starost pacijentice.

Noviji prognostički čimbenici razmatraju prisutnost proliferacije, odnosno DNA-ploidije (S-Phasefactor, Ki67), EGF-receptora, različitih onkogeni i faktora rasta (p53, TGF-beta), kao i proteza asociranih s tumorima (urokinazaplazminogen aktivator).

1.7. Liječenje

U današnje vrijeme rak dojke liječi se kompleksno te se svaka bolesnica liječi po individualno izrađenom planu s obzirom na prirodu bolesti i sklonost bolesnice prema ponuđenim metodama liječenja. Nakon samog postupka liječenja slijedi kompletna fizikalna i psihosocijalna rehabilitacija. Bolesnice u vrijeme dijagnostičkih i terapijskih postupaka prolaze razne konzilijarne preglede koje obavljaju stručnjaci različitih profila. Važno je da svakoj bolesnici multidisciplinirani tim stručnjaka predstavi sve mogućnosti samog liječenja te da zajedničkim odlukama odaberu najprimjerenije te najprihvatljivije metode.

Također, svaka bolesnica kojoj je planirano odstranjenje dojke ima pravo i na rekonstrukciju dojke. Liječnici rekonstrukcijsko-onkološkog konzilija pomažu bolesnici kod samih odluka o rekonstrukciji te izboru najprimjerenije metode.

No, sama odluka temelji se na sljedećim podacima:

- Dijagnoza, vrsta tumora i stadij tumora
- Prijedlog onkologa o kirurškom liječenju dojke
- Planirano dopunsko onkološko liječenje (sistemska, zračenje, hormonsko)
- Podaci o dosadašnjem liječenju, bolestima, operacijama
- Podaci o lijekovima koje bolesnica uzima
- Podaci o mogućim alergijama
- Tjelesne karakteristike bolesnice
- Želja same bolesnice.

Kod samog konzilija bolesnica se informira o dijagnozi, programu i načinu kirurškog i onkološkog liječenja. Plastični kirurg u skladu s odlukom onkološkog tima nakon pregleda bolesnice (uzimajući u obzir i želje i mogućnosti bolesnice) obrazlaže mogućnosti rekonstrukcije. Korekcije tjelesnih promjena nastalih nakon cjelokupnog liječenja predmet su eventualnog sekundarnog rekonstrukcijskog zahvata. Kod kompleksnosti te zahtjeva moderne medicine te samog praćenja novosti iz različitih grana medicine (genetike, istraživanja na razini stanica, novih kirurških tehnika) specijalisti koji surađuju u multidisciplinarnom timu dužni su bolesnici omogućiti sve informacije o novim suvremenim metodama liječenja.

1.7.1. Kirurško liječenje raka dojke

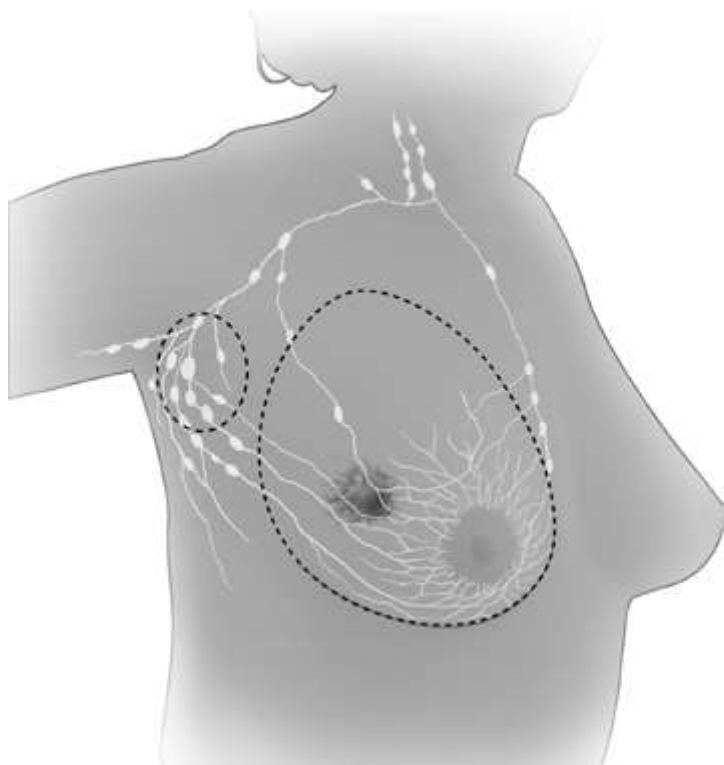
U suvremenom kirurškom liječenju raka dojke na prvom mjestu je operativni zahvat kod kojeg je opsežnost zahvata ovisna o veličini te proširenosti tumora, infiltraciji kože, pokretljivosti tumora prema prsnim mišićima kao i samom odnosu između veličine tumora i dojke [19].

Smanjivanja radikalnosti zahvata te individualizacijom terapija s istim terapijskim učincima postižu se izuzetno dobri kozmetički rezultati koji smanjuju psihički šok vezan uz samu dijagnozu raka dojke. Tu je potrebno razlikovati dva temeljna načina operativnog liječenja raka dojke.

Poštedne operacije – kod kojih se uklanja tumor, ali ne i sama dojka. To obuhvaća zahvate koji se označavaju kao tumorektomija (lumpektomija), segmentektomija (Wide Excision) te kvadrantektomija. Kod poštedne operacije kirurg odstranjuje tumor u dojci te okolno tkivo oko tumora i uklanja limfne čvorove iz odgovarajuće pazušne jame. U najnovije vrijeme s odličnim rezultatima primjenjuje se tehnika odstranjenja „sentinel node“ to jest prvog limfnog čvora „stražara“ koji prima kontrastno sredstvo ubrizgano u ležište tumora ili perdtumorski.

Radikalni kirurški zahvati u koje ubrajamo različite vrste mastektomija (uključujući i potkožnu mastektomiju) su: Mastektomija – vrsta operacije kod kojih se uklanja cjelokupno žljezdano tkivo te se primjenjuje kod uznapredovanih stadija raka dojke, nepovoljnih lokalizacija ili nesrazmjera između veličine samog tumora i dojke. U ovom slučaju razlikujemo nekoliko vrsta zahvata, no najčešće korišteni zahvat je standardna operacija kod napredovalog raka dojke koju predstavlja ograničena radikalna mastektomija s aksilarnom limfonodektomijom. Kod takvih operacija odstranjuje se dojka u cijelosti s ovojnicom velikog pektoralnog mišića uz limfne čvorove pripadajuće aksile. **Modificirana radikalna mastektomija (Patey)** podrazumijeva odstranjenje dojke u cijelosti s odstranjenjem malog prsnog mišića te aksilarnih limfnih čvorova (**Slika 3.**) [20].

Slika 3: Modificirana radikalna mastektomija Patey



Izvor: www.svezanju.hr/rak-dojke.html?start=5

Klasična radikalna mastektomija (Rotter-Halsted) – kod koje se uz dojku, mali prsni mišić i aksilarnu limfonodektomiju odstranjuje i veliki prsni mišić te nešto masnog tkiva i kože je danas uglavnom napuštena. Nakon mastektomije kod stadija T1-2, najčešće nije potrebno daljnje lokalno liječenje dok je u stadijima T3-4 potrebno primijeniti adjuvantno zračenje (dojke, prsnog koša). Kod zahvaćenosti limfnih čvorova dodatno se ozračuje i limfni putovi.

Danas službeni kirurški protokol podrazumijeva i ponudu primarnih rekonstrukcijskih zahvata tj. rekonstrukcije dojke u istom operacijskom postupku s kirurškim liječenjem osnovne bolesti. Za rekonstrukciju dojke se mogu koristiti protetski materijali (implantati), vlastita tkiva ili kombinacije ovih metoda. Među vrlo popularne metode danas spada i tzv. primarno- odložena rekonstrukcija kod koje se nakon odstranjenja žljezdanog tkiva s tumorom pod veliki prsni mišić ugrađuje privremena proteza tj. tkivni ekspander koji je dizajniran da ne interferira s adjuvantnim liječenjem (radioterapijom i sistemskim liječenjem). Tijekom provođenja adjuvantne terapije tkivni ekspander se postupno puni fiziološkom otopinom u jednostavnim ambulantnim postupcima. Nakon dovršenja cjelokupnog liječenja (najčešće nakon 6 mjeseci) i dovršenja tkivne ekspanzije s postignutim zadovoljavajućim volumenom kože dojke izvodi se drugi operacijski postupak u kojem se privremena proteza (ekspander) zamjenjuje trajnim anatomskim implantatom. Početkom 90-ih godina prošlog stoljeća uvođenjem tzv. mastektomije s poštedom kože (skin sparing mastectomy) s ili bez prezervacije bradavice i /ili areole, značajno se povećao broj primarnih rekonstrukcija dojke različitim tehnikama.

Krajem 90-ih godina prošlog stoljeća u Europi a potom i u svijetu, te i kod nas se počela primjenjivati tehnika tzv. onkoplastičnog pristupa u užem smislu. Ova metoda podrazumijeva radikalniji zahvat bolesne dojke od spomenutih poštednih tehnika (tumorektomije, segmentektomije i kvadrantektomije) tj. do razine parcijalne mastektomije s rekonstrukcijom iste dojke i istovremenom simetrizacijom suprotne dojke nekom od reduktivnih tehnika. Metoda je primjenjiva u strogo indiciranim slučajevima. Dok se odluka o vrsti sekundarne rekonstrukcije određuje dogovorom plastičnog kirurga i bolesnice, odluka o primarnoj i primarno-odloženoj rekonstrukciji se donosi u dogovoru multidisciplinarnog tima i bolesnice.

1.7.2. Radioterapija

Radioterapija se koristi u cilju lokalnog uništavanja tumorskih stanica, putem zračenja visoke energije proizvedene od strane uređaja za radioterapiju, služi kvalitetnijoj lokoregionalnoj kontroli bolesti te može biti adjuvantnog ili neoadjuvantnog karaktera. Općenito govoreći, za razliku od zdravih stanica, stanice tumora imaju manju sposobnost oporavka od zračenja. Zračenje se preporuča za većinu invazivnih tumora dojke obavezno nakon poštudnih kirurških zahvata.

Također, pretpostavka adjuvantne radioterapije je da tumor mora biti u potpunosti uklonjen kirurškim zahvatom uz negativne rubove isječka.

Nakon poštudnog kirurškog zahvata, zračenje se dakle preporuča svim bolesnicama. Radioterapija se provodi na cijelo preostalo tkivo dojke, praćena dodatnim zračenjem (engl. boost) područja gdje je tumor bio odstranjen. Nakon mastektomije radioterapija se preporuča bolesnicama s velikim tumorima i/ili u kojih su tumorske stanice nađene unutar limfnih čvorova pazušne jame (**Slika 4.**) [21].

Provodi se radioterapija područja prsnog koša, a u nekim slučajevima i područja limfnih čvorova.

Slika 4: Primjer radioterapije



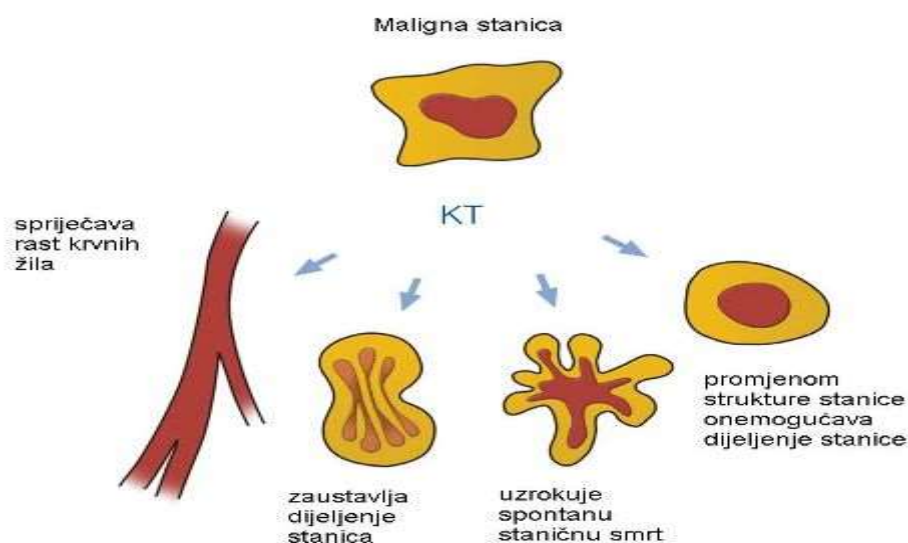
Izvor:<http://www.ordinacija.hr/zdravlje/ohr-savjetnik/radioterapija-najcesca-metoda-lijecenja-tumora/>

1.7.3. Kemoterapija

Kemoterapije posjeduje visoku vrijednost u okvirima medikamentoznog liječenja raka dojke te se najčešće primjenjuje shema CMF (ciklofosamid, metotrexat, fluorouracil) koja se primjenjuje 6 ciklusa kemoterapije svaka 4 tjedna, te AC shema (adriamicin, ciklofosamid) u 4 ciklusa svaka 3 tjedna [22]. Koncept sistemnih adjuvantnih kemoterapija zasniva se na spoznajama da uspjeh liječenja raka dojke ne ovisi samo o rezultatima lokalnih metoda (operacija i liječenje), već i o ranom sprječavanju diseminacije bolesti. Postoperativnom polikemoterapijom uništavaju se, prije svega, okultne mikrometastaze, no znanstvene studije ukazuju da je sama adjuvantna kemoterapija osobito učinkovita kod premenopauzalnih bolesnica s rakom dojke neovisno o receptorskim statusima te kod postmenopauzalnih bolesnica s negativnim receptorima raka (Ahčan, 2015). Djelovanje kemoterapije prikazano je na slici niže (Slika 5.) [23].

Slika 5: Djelovanje kemoterapije

Kako djeluje kemoterapija



Izvor: <http://www.onkologija.hr/rak-dojke-kemoterapija-i-hormonska-terapija/>

Najčešće nuspojave kemoterapije uključuju: umor, mučninu, povraćanje i privremeni gubitak kose. Kemoterapijski lijekovi mogu, također, rezultirati i hematološkom toksičnošću, što se klinički manifestira umorom (zbog nedostatka eritrocita), smanjenom otpornošću na infekcije (zbog nedostatka leukocita) te lakim nastankom povreda/javljanja krvarenja (zbog nedostatka trombocita). Tijekom liječenja provode se redovite kontrole krvne slike kako bi se utvrdilo je li došlo do smanjenja broja krvnih stanica. Ako je potrebno, može se primijeniti transfuzija ili druge metode da se nadomjesti smanjeni broj eritrocita. Dostupni su i lijekovi kojima se može povećati broj leukocita, a time povećati i otpornost bolesnika na infekcije. Naposljetku, mogu se primijeniti i druge vrste liječenja da bi se spriječile infekcije (5).

1.8. Uloga medicinske sestre u zbrinjavanju pacijentica oboljelih od raka dojke

Sestrinske intervencije kod pacijentica oboljelih od raka dojke nužne su i potrebne u svim fazama bolesti, od akutne faze do terminalne bolesti. Medicinska sestra kao izuzetno važna karika u timu skrbeći o pacijenticama oboljelim od raka dojke, mora razumjeti pacijentove probleme i potrebe, ali i prepoznati specifične simptome koje sa sobom nosi maligna bolest. U svakodnevnom radu s takvim pacijenticama medicinske sestre opažaju promjene na pacijentu, prve registriraju njihove tegobe i pružaju liječniku dragocjene informacije o stanju pacijenta. Također pružaju i duhovnu i psihološku pomoć. Time bitno pridonose poboljšanju kvalitete života i pacijenata i njegove okoline (najčešće obitelji). Sestre koje skrbe za pacijentice oboljele od raka dojke pružaju stvarnu, svakodnevnu skrb, u skladu s utvrđenim standardima njege kao osnove zdravstvene pomoći.

1.9. Nacionalni program za rano otkrivanje raka dojke

Nacionalnim programom [24] ranog otkrivanja raka dojke obuhvaćene su sve žene u Republici Hrvatskoj u dobi od 50 do 69 godina. U okviru programa žene se pozivaju na besplatni mamografski pregled svake dvije godine. Mamografija je rendgenski pregled dojki kojim se mogu otkriti promjene na dojci i do dvije godine ranije od pojave kliničkih simptoma (promjene na koži dojke, pojave iscjetka ili kvržice). Prvi mamografski pregled svaka žena treba napraviti između 38. i 40. godine života, a žene s pozitivnom obiteljskom anamnezom za rak dojke i ranije [25]. Cilj programa je otkriti rak dojke u što ranijoj fazi te smanjiti smrtnost od raka dojke za 25-30% (3).

Program ranog otkrivanja raka dojke u Hrvatskoj u skladu je s odrednicama Nacionalne strategije prevencije i ranog otkrivanja raka, koje su sastavni dio cjelokupne strategije razvoja zdravstva [26]. Program je sukladan Rezoluciji o prevenciji i kontroli karcinoma (WHA 58.22 «Cancer prevention and control»), koju je usvojila Svjetska zdravstvena skupština na svom 58. zasjedanju u Ženevi 2005. godini. da bi ukazala na rastući problem karcinoma u svijetu.

Program ranog otkrivanja raka dojke značajno pridonosi poboljšanju zdravlja populacije i odnosu cijena-korist samo ako je dobro koncipiran i ako je njime obuhvaćena sveukupna ciljna populacija te ako je organizirana dobra kvaliteta rada na svim razinama. Sve građanke moraju imati jednaku mogućnost sudjelovanja u programu probira, uključujući i socijalno najugroženije. Program probira treba prilagoditi osobama koje imaju veći rizik za pojavu raka iz određenih razloga, primjerice, bioloških, genetičkih i okolišnih. Razdoblje testiranja sa svrhom probira mora biti u skladu s nacionalnim i regionalnim epidemiološkim podacima (Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke, 2006).

S obzirom na iznesene podatke te na trenutnu situaciju, potrebno je utjecati na mortalitet od raka dojke pomoću mamografije kao vrlo učinkovite metode ranog otkrivanja raka dojke. Vijeće Europe je još 2003. godine preporučilo da se rano otkrivanje malignih bolesti provodi u organiziranim okvirima programa ranog otkrivanja raka. U zemljama koje već duže provode organizirane programe ranog otkrivanja raka dojke (npr. Finska, Velika Britanija), unatoč velikom trendu porasta incidencije, bilježi se veliki pad mortaliteta s obzirom da se pojedini slučajevi detektiraju u ranim fazama

te su i lakše izlječivi. No, u Hrvatskoj za sada uz porast incidencije bilježi i značajani rast mortaliteta od raka dojke. Kako su mogućnosti utjecaja na incidenciju raka dojke ograničene, vrlo je važno da se što ranije otkrije budući da je više od 90% slučajeva s karcinomom dojke izlječivo samo ako se dijagnoza bolesti postavi u ranim stadijima te ako se ispravno liječi.

Mamografski screening ima važnu ulogu u porastu incidencije raka dojke, ali je porast započeo prije nego je probir postao dostupan mnogim ženama (International Agency for Research on Cancer. Working Group Reports, 2007). Trendovi rasta zapaženi su prije 1995. godine djelomice zbog veće svjesnosti o bolesti, djelomice zbog bolje detekcije fizikalnim pregledom dojke (i samopregledom), djelomice promjenom reproduktivnih faktora, djelomice uporabom hormonskog nadomjesnog liječenja (HRT) nakon menopauze i djelomice povećanim stopama adipoznih (Jekel i sur., 1996).

U velikim kliničkim studijama dokazana je učinkovitost mamografije u smanjenju stopa mortaliteta od raka dojke, ponajprije zbog mogućnosti mamografskog otkrivanja dukalnog karcinoma in situ (DCIS) i malih invazivnih duktalnih karcinoma koji nisu bili dijagnosticirani u skupini bolesnica koje nisu bile podvrgnute skriningu (Kolb, Lichy, Newhouse, 2002). Kliničkim studijama dokazano je da mamografskim probirom ne mogu biti dijagnosticirani svi karcinomi dojke, od kojih neki mogu biti i palpabilni. Otkrivanje raka dojke probirom omogućuje liječenje manjim dozama zračenja.

Zemlje koje su implementirale populacijski program probira raka dojke registrirale su smanjenje smrtnosti od raka dojke, npr. Švedska za 31%, odnosno 21%, Finska za 24%, Norveška za 29%, Danska za 37%, Nizozemska za 17% i Ujedinjeno Kraljevstvo i SAD za 25%.

Kod pregleda mamografijom može se otkriti rak dojke do dvije godine ranije, nego što sam tumor postane dovoljno veliki da se ga može osjetiti dodirrom. No, iako je sama mamografija izuzetno vrijedna pretraga i nezamjenjiva u otkrivanju karcinoma, važno je spomenuti da se istom ne može prikazati 15-20% karcinoma dojki, posebno ako se radi o dojkama s gustim žljezdanim strukturama te je kod takvih situacija potrebno obaviti i komplementarni ultrazvučni pregled radi otkrivanja patoloških promjena koje se ne vide na slikama mamografije.

1.10. Registar za rak dojke

Registar za rak Republike Hrvatske osnovan je 1959. godine. Najprije su se prikupljali samo podaci o umrlima, a od 1962. godine obrađuju se podaci o novooboljelima od raka [27]. Počevši od 1998. godine podaci se obrađuju elektronički. Izvori podataka su prijava iz bolnice za otpuštene bolesnike - Bolesničko-statistički list - Onko tip (obrazac JZ-ONK), vanbolnička Prijava maligne neoplazme (obrazac JZ-NEO) i kopije histološkog/citološkog nalaza [28]. Te su prijave dužne Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo slati, prema Programu statističkih istraživanja kojeg donosi Sabor, zdravstvene ustanove i zdravstveni djelatnici privatne prakse. Prijava se ispunjava nakon postavljanja dijagnoze. Izvor podataka o umrlima od raka je mortalitetna baza Državnog zavoda za statistiku i Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo koja je jedini u potpunosti elektronski izvor podataka. Kao dopunski izvor podataka koristi se i baza podataka Bolesničko-statističkih obrazaca Odjela za zdravstvenu statistiku Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Pet najčešćih sijela raka u žena: dojka (26%), rektum i kolon (12%), traheja, bronh i pluća (8%), tijelo maternice (6%) i štitnjača (5%) čine 57% novih slučajeva raka u žena (Incidencija raka u Hrvatskoj, 2014).

2. MATERIJALI I METODE

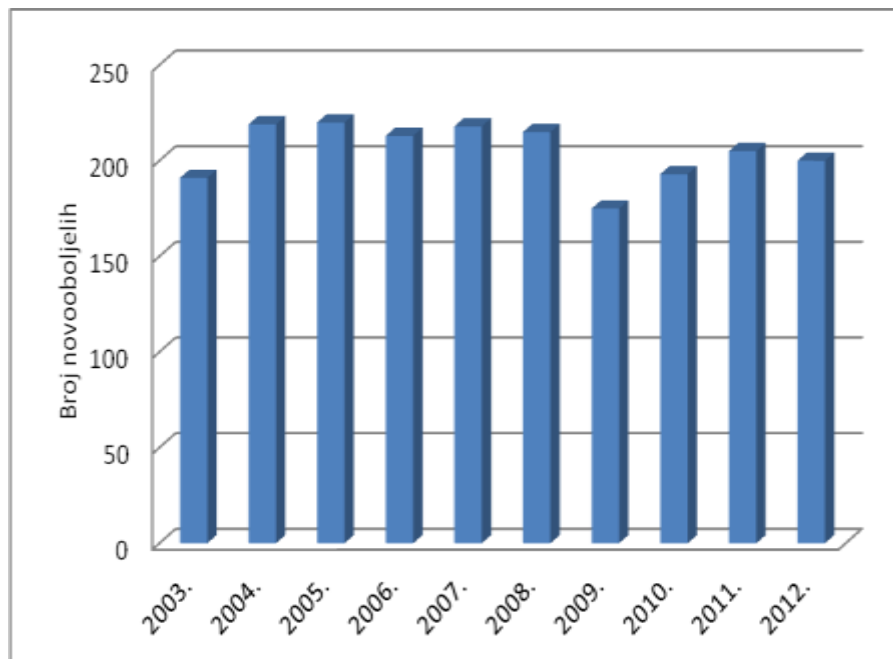
U ovome radu koristili smo podatke za incidenciju u Primorsko-goranskoj i Dubrovačko-neretvanskoj županiji Registra za rak Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo te prikazujemo analizirane podatke obolijevanja žena od raka dojke kao apsolutne brojeve i kao dobno specifične stope na 100.000 žena. Svi podaci o mortalitetu prikupljeni su iz baze podataka Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo te su prikazani kao apsolutni brojevi i kao specifične stope na 100.000 umrlih žena. Također, podaci o brojevima stanovnika su iz popisa stanovništva iz 2011. godine Državnog zavoda za statistiku. Za usporedbu dviju populacija korištena je metoda dobne standardizacije na europsko standardno stanovništvo kao i podaci koji se prikazuju kao dobno standardizirane stope. Nakon toga izračunat je SIR (Standardized Incidence Ratio – standardizirani omjer incidencije) kao kvocijent opaženih i očekivanih slučajeva raka dojke u postupku indirektna dobne standardizacije među dvjema županijama. Također, po istom principu izračunat je i SMR (Standardized Mortality Ratio – standardizirani omjer mortaliteta) koji je uključivao broj umrlih žena od raka dojke.

Cilj ovog rad je usporediti kretanje broja novooboljelih i umrlih od raka dojke u Dubrovačko-neretvanskoj i Primorsko-goranskoj županiji.

3. REZULTATI INCIDENCIJE RAKA DOJKE

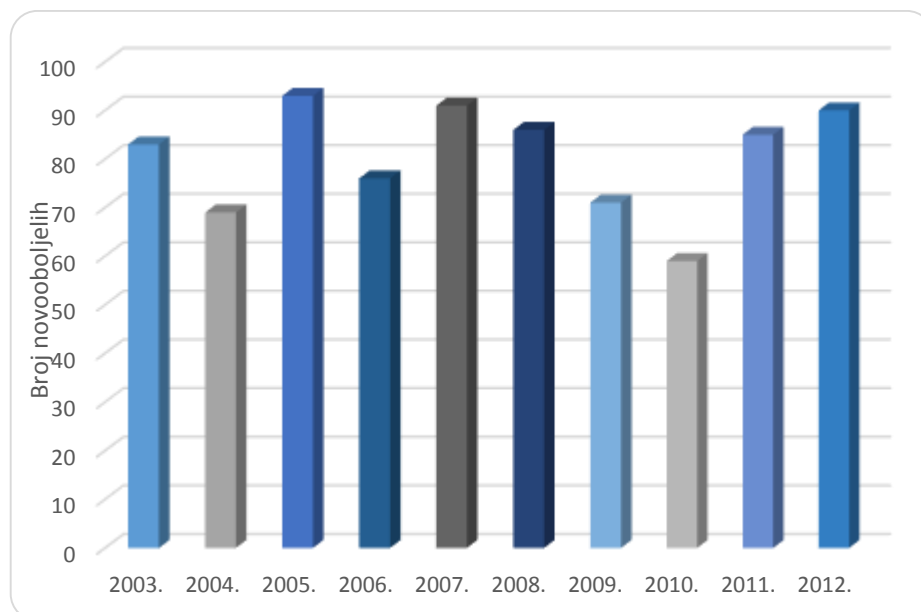
U Primorsko-goranskoj županiji od 2003. do 2012. prosječan godišnji broj novooboljelih bio je 204,9 osoba (**Dijagram 1.**) [29]. Najmanji broj oboljelih bio je 2009. (175 osoba) dok je najveći broj novooboljelih zabilježen 2005. (220 osoba). U istom razdoblju u Dubrovačko-neretvanskoj županiji prosječan godišnji broj novooboljelih bio je 80,3 s minimalnim brojem novooboljelih od 59 iz 2010. g. i maksimalnim brojem od 93 iz 2005. g (**Dijagram 2.**) [30].

Dijagram 1: Apsolutni broj novooboljelih od raka dojke u Primorsko-goranskoj županiji od 2003. do 2012. godine



Izvor: Registar za rak Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo

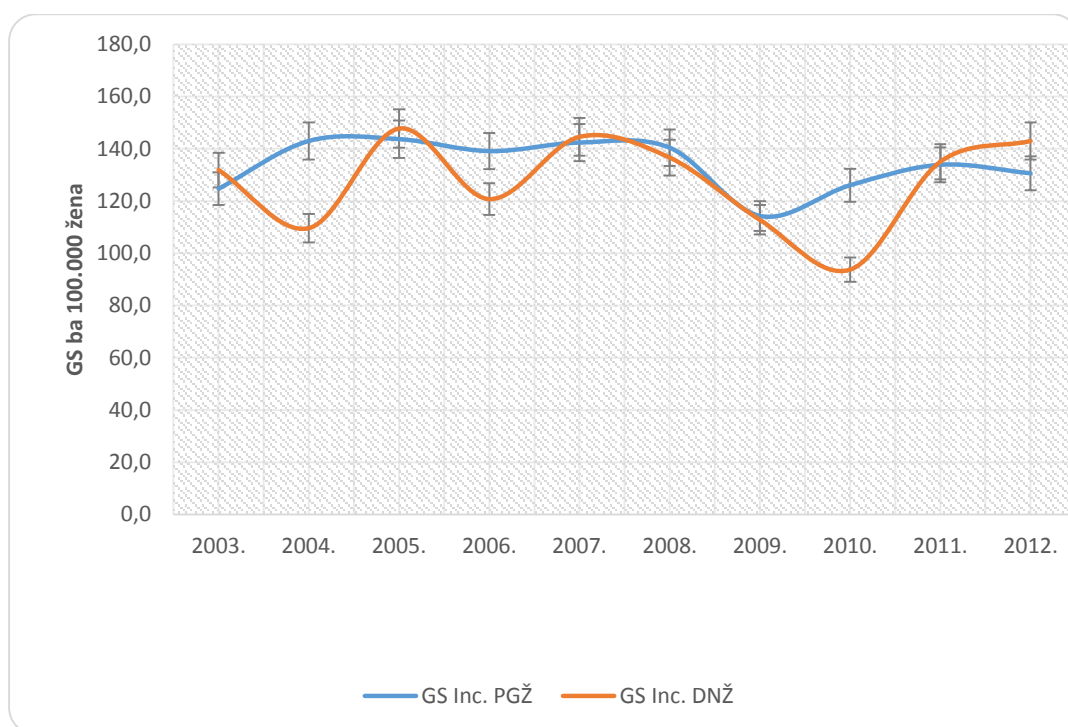
Dijagram 2: Apsolutni broj novooboljelih od raka dojke u Dubrovačko-neretvanskoj županiji od 2003. do 2012. godine



Izvor: Registar za rak Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo

Stopa incidencije u Primorsko–goranskoj županiji tijekom promatranih deset godina uglavnom je stabilna uz manja godišnja odstupanja s prosječnom godišnjom stopom od 132,5 novooboljelih na 100.000 žena (raspon od 114,3 do 142,4). U Dubrovačko-neretvanskoj županiji gruba prosječna stopa incidencije iznosila je istom razdoblju 127,6 novooboljelih na 100.000 žena (raspon od 93,7 do 147,7) (**Dijagram 3.**).

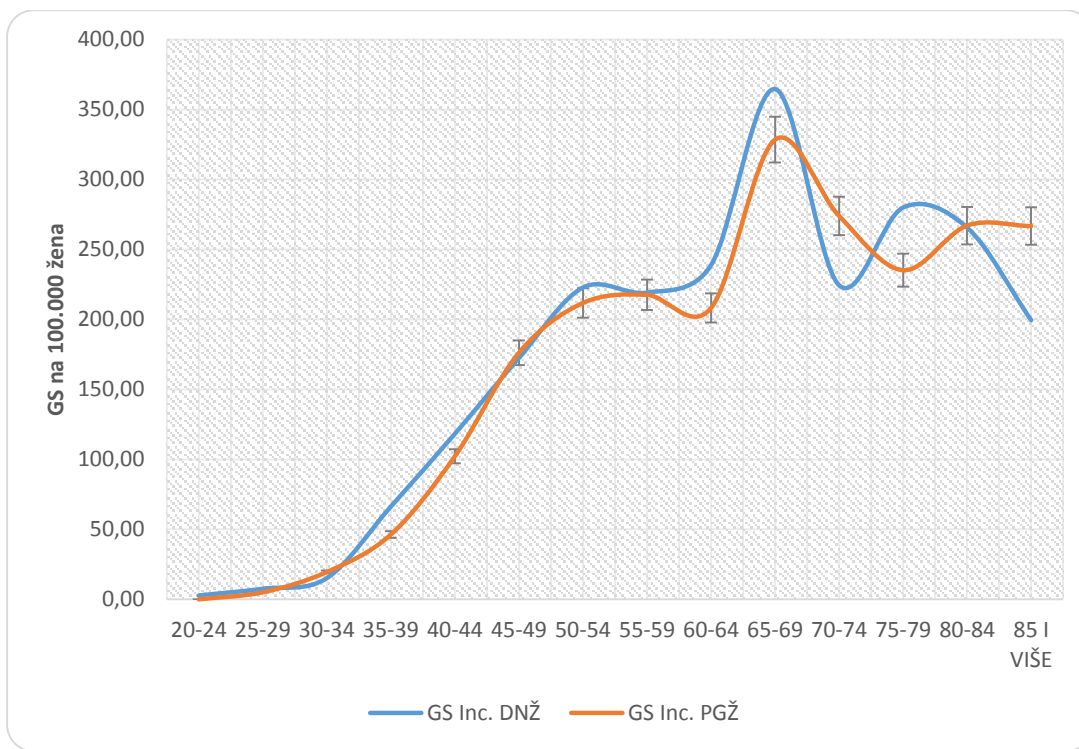
Dijagram 3: Grube stope (GS) incidencije raka dojke u žena u Primorsko-goranskoj i Dubrovačko neretvanskoj županiji 2003.-2012. na 100 000 žena



Izvor: Registar za rak Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo

Stopa incidencije s obzirom na dob (**Dijagram 4.**) uglavnom pokazuje trend porasta za obje županije s maksimumom u dobnoj skupini 65-69 g. Najmlađa oboljela žena u DNŽ-u je u dobnoj skupini 20-24, dok je u PGŽ-u u skupini 25-29 g.

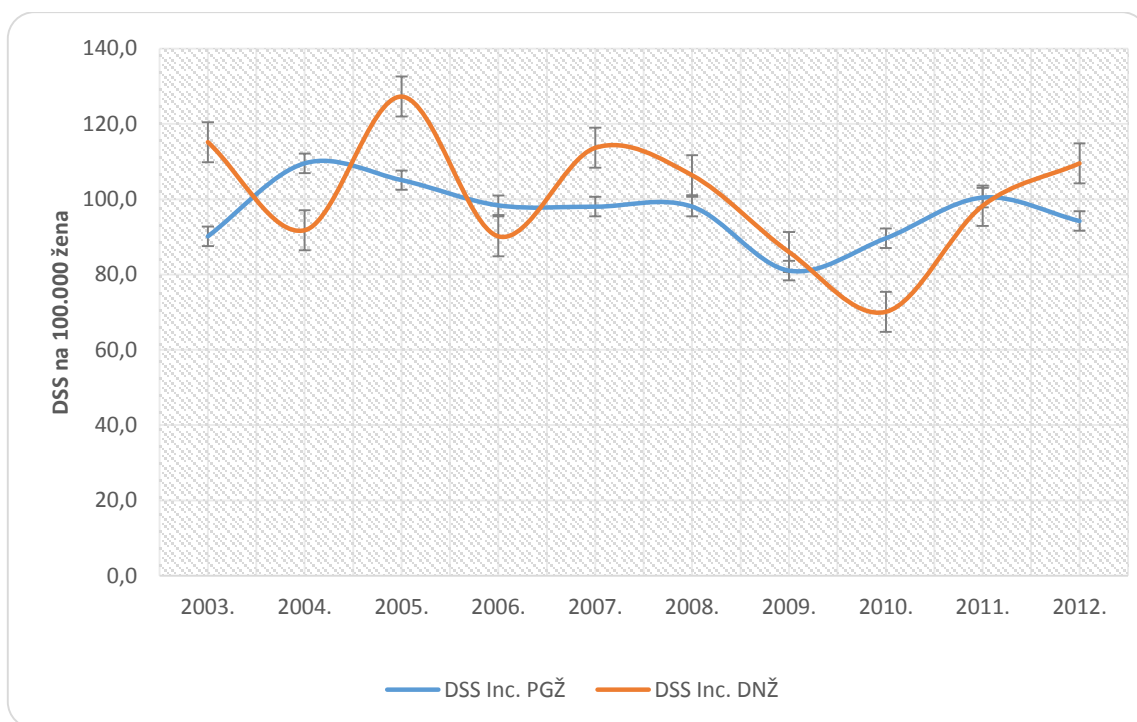
Dijagram 4: Grube stope (GS) incidencije raka dojke u žena prema dobnim skupinama u Primorsko-goranskoj i Dubrovačko neretvanskoj županiji 2003.-2012. na 100 000 žena (godišnji prosjek).



Izvor: Registar za rak Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo

Ako se usporede dobiveni rezultati dobnog specifičnih stopa Primorsko-goranske županije i Dubrovačko-neretvanske županije od 2003. do 2012. godine, (**Dijagram 5.**) [31] uočeno je kako nema značajnijih odstupanja u trendu.

Dijagram 5: Dobno standardizirane stope (DSS) incidencije raka dojke u žena u Primorsko-goranskoj i Dubrovačko neretvanskoj županiji 2003.-2012. na 100 000 žena



Izvor: Registar za rak Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo

Kada izračunamo SIR za rak dojke žena DNŽ-a u usporedbi s PGŽ-om dobivamo vrijednost 1,02 (95% CI = 0,86 – 1,18) što znači da je u DNŽ-u prosječna DSS viša za 2%, no ta razlika nije statistički značajna (**Tablica 5.**).

Tablica 5: Izračun SIR-a za rak dojke žena Dubrovačko-neretvanske županije u usporedbi s Primorsko-goranskom županijom za razdoblje 2003.-2012.

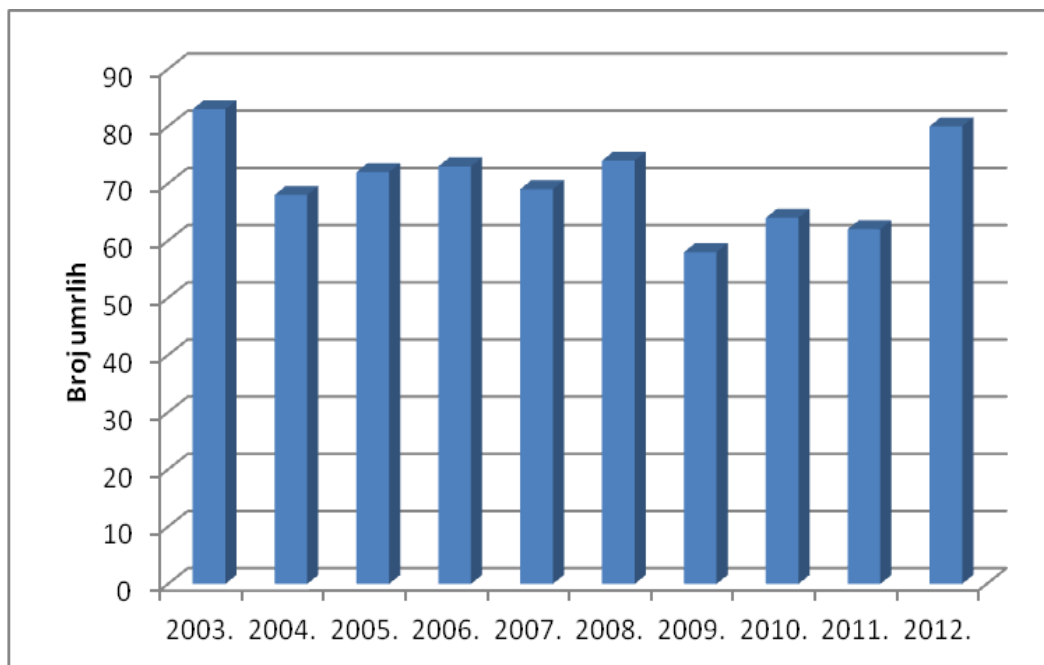
	SIR	95% CI
Dubrovačko-neretvanska županija	1,02	0,86 – 1,18

Izvor: Registar za rak Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo

4. REZULTATI SMRTNOSTI RAKA DOJKE

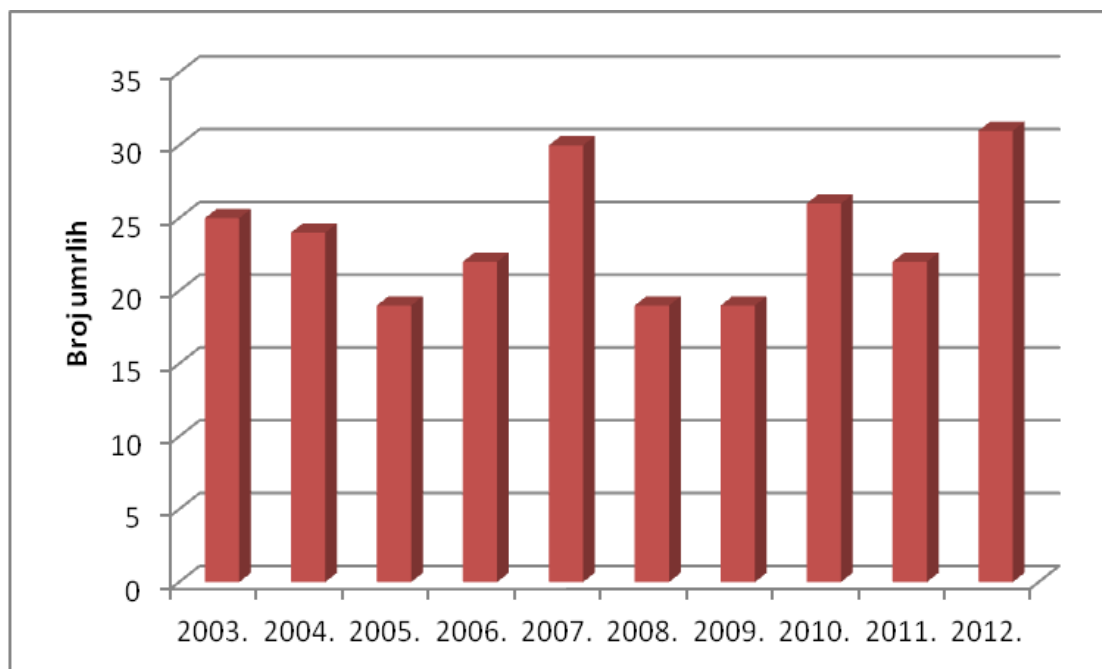
U Primorsko–goranskoj županiji u promatranih deset godina preminule su 703 žene od karcinoma dojke. Najveći broj žena, 83, preminuo je 2003. g., a najmanji 2009. g – 58 žena (**Dijagram 6.**)[32]. U Dubrovačko–neretvanskoj županiji u istom razdoblju od 2003. godine do 2012. godine zabilježena je smrtnost kod 237 žena. Najveći broj umrlih bio je 2012 .godine 31 žena, a najmanji broj umrlih 2005., 2008. i 2009 godine 19 žena (**Dijagram 7.**). U obje županije godišnji broj umrlih žena od raka dojke, uz oscilacije, ne pokazuje značajniji trend rasta ili pada.

Dijagram 6: Ukupan broj umrlih u Primorsko–goranskoj županiji 2003.-2012. godine



Izvor: Registar za rak Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo

Dijagram 7: Ukupan broj umrlih u Dubrovačko–neretvanskoj županiji 2003.-2012. godine



Izvor: Registar za rak Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo

Godišnje stope mortaliteta Dubrovačko–neretvanske županije niže su od stopa mortaliteta Primorsko-goranske županije za sve promatrane godine, osim za 2007.g. (**Dijagram 8.**)[33]. Najviša stopa u PGŽ-u bila je 2003. (54,2 na 100.000), a najniža 2009. (37,9 na 100.000). U DNŽ-u najviša stopa bila je 2012. i iznosila je 49,2 na 100.000, a najniža je bila 2005., 2008. i 2009. i iznosila je 30,2 na 100.000.

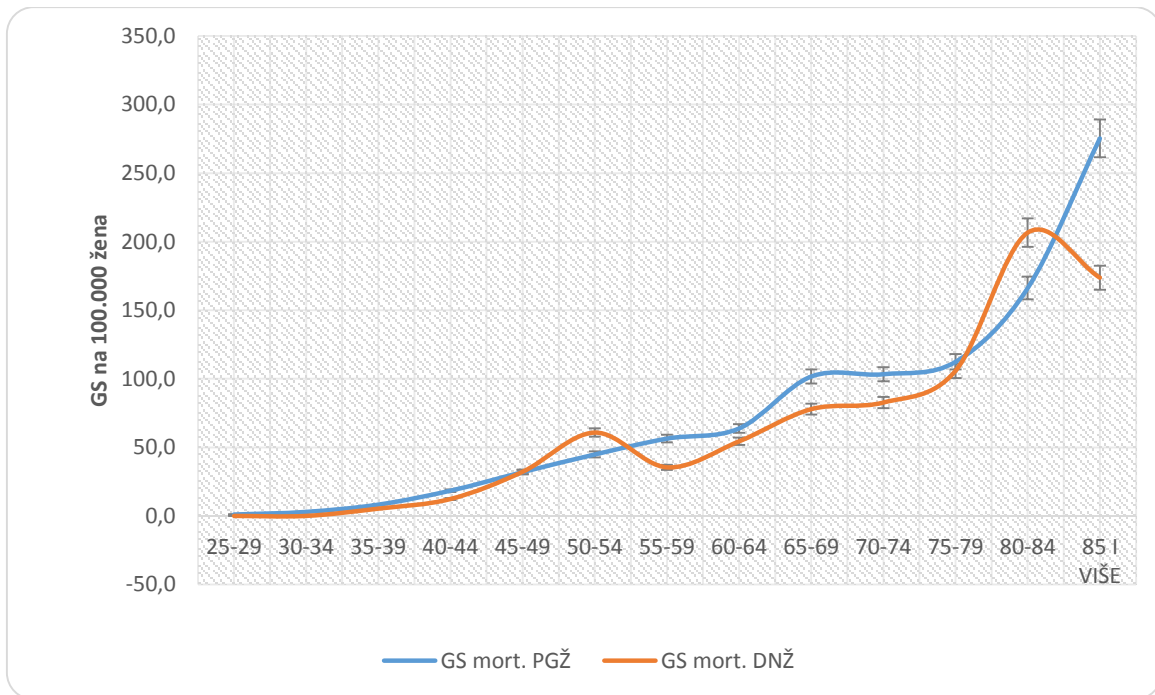
Dijagram 8: Grube stope (GS) mortaliteta raka dojke u žena Primorsko-goranske i Dubrovačko-neretvanske županiji 2003.-2012.



Izvor: Registar za rak Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo

Gotovo u svim dobnim skupinama, počevši od 25-29 g., grube stope mortaliteta rastu s dobi, u obje županije i međusobno se prate i isprepliću (**Dijagram 9.**). U DNŽ-u najmlađe umrle žene (dvije) od raka dojke bile su u dobnj skupini 35-39 g., dok je u PGŽ-u jedna žena umrla u dobi 25-29 g., tri u dobi 30-34 g. i osam žena u dobi 35-39 g. U PGŽ-u dobnj skupina s najvišom stopom mortaliteta je ona od 85 i više (275,3 na 100.000), dok je u DNŽ-u ona od 80 do 84 g. (206,6 na 100.000).

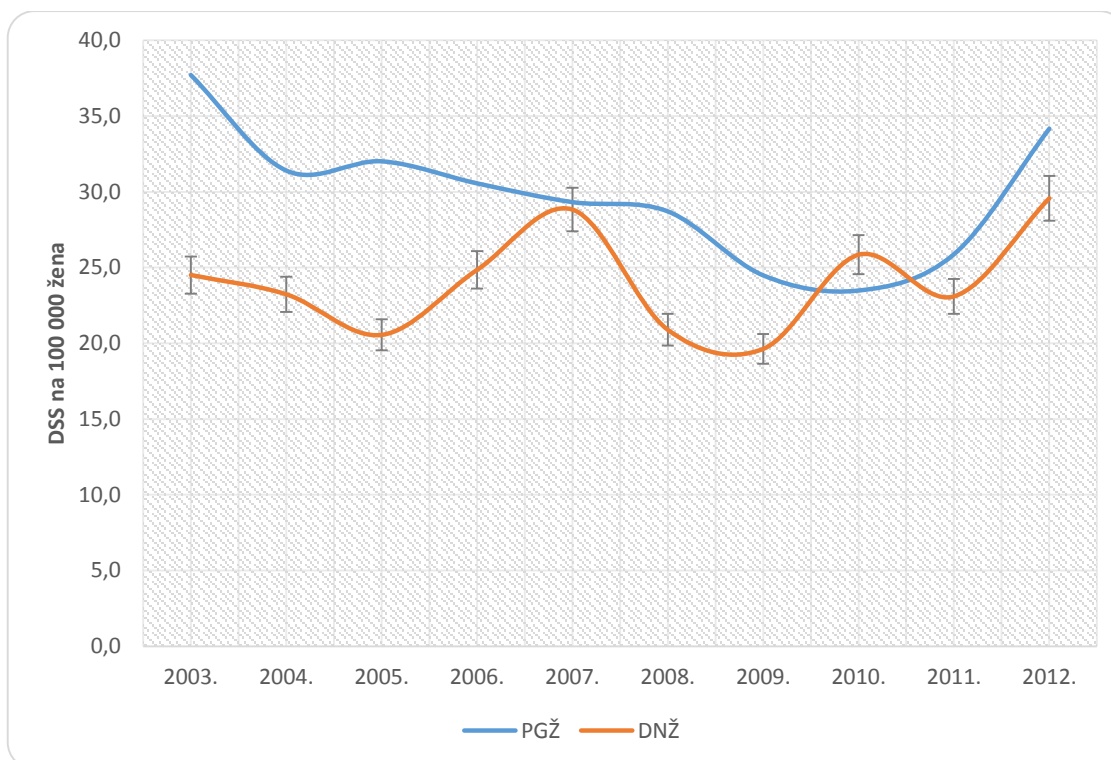
Dijagram 9: Grube stope (GS) mortaliteta od raka dojke u žena prema dobnim skupinama u Primorsko-goranskoj i Dubrovačko neretvanskoj županiji 2003.-2012. na 100 000 žena (godišnji prosjek)



Izvor: Registar za rak Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo

Prosječna godišnja DSS mortaliteta za PGŽ iznosila je 29,8, a za DNŽ 24,1 umrla na 100.000 žena. Godišnje DSS mortaliteta Dubrovačko–neretvanske županije niže su od stopa mortaliteta Primorsko-goranske županije za sve promatrane godine, osim za 2010. godinu (**Dijagram 10.**).

Dijagram 10: Dobne standardizirane stope (DSS) mortaliteta raka dojke u žena Primorsko-goranske i Dubrovačko-neretvanskoj županiji 2003.-2012.



Izvor: Registar za rak Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo

Izračunat je i SMR (**Tablica 6.**), koji iznosi 0,84 (95% CI = 0,70 – 0,97).

Tablica 6: Izračun SMR-a za umrle žene od raka dojke Dubrovačko-neretvanske županije u usporedbi s Primorsko-goranskom županijom za razdoblje 2003.-2012.

	SMR	95% CI
Dubrovačko-neretvanska županija	0,84	0,70 – 0,97

Izvor: Registar za rak Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo

5. RASPRAVA

Na temelju spomenutih rezultata može se usporediti kretanje incidencije kao i mortaliteta u dvije županije Republike Hrvatske, Primorsko–goranskoj i Dubrovačko–neretvanskoj, u periodu od 2003. do 2012. godine.

Apsolutni brojevi oboljelih od raka dojke u žena viši su u PGŽ (prosječno 204,9 oboljelih godišnje (min. 175, max. 220)) nego u DNŽ (prosječno 80,3 oboljelih godišnje (min. 59, max. 93)) što je i razumljivo budući da je broj žena prema popisu stanovništva iz 2011. g. u PGŽ gotovo 2,5 puta viši (153.110 naspram 62.947). Usporedbom grubih stopa incidencije raka dojke u žena između DNŽ i PGŽ vidljivo je kako je prosječna godišnja stopa viša u PGŽ (132,5 na 100.000 naspram 127,6 na 100.000). Međutim, nakon dobne standardizacije, a posebice nakon izračunatog SIR-a, jasno je kako nema statistički značajne razlike u incidencijama dviju županija (SIR = 1,02 (95% CI = 0,86 – 1,18)). Stopa incidencije s obzirom na dob pokazuje trend porast za obje županije do dobne skupine 65-69 g. kad doseže vrhunac (PGŽ 328,5, a DNŽ 364,6 na 100.000 žena) da bi se nakon te dobne skupine stopa ustalila na nešto nižim vrijednostima. Najmlađa oboljela žena u DNŽ-u je u dobnoj skupini 20-24, dok je u PGŽ-u u skupini 25-29 g.

Ukupan broj umrlih žena od karcinoma dojke u PGŽ u promatranom razdoblju iznosio je 703 umrle žene, a u DNŽ 237 umrlih žena (gotovo 3 puta više umrlih žena u PGŽ, naravno uz već spomenuti viši broj stanovnika). Ipak, kada usporedimo kretanje broja umrlih, vidimo da nema značajnijeg trenda rasta ili pada. Grube stope mortaliteta, više su za svaku promatranu godinu (osim 2007.) u PGŽ nego u DNŽ. Nakon provedene dobne standardizacije PGŽ i dalje prednjači s prosječnom godišnjom DSS mortaliteta od 29,8, naspram DNŽ s 24,1 umrla žena na 100.000 žena, što je vidljivo i usporedbom godišnjim stopa koje su redom (osim 2010. g.) niže za DNŽ. Statistička značajnost ovih razlika potvrđena je SMR-om koji iznosi 0,84 (95% CI = 0,70 – 0,97), što znači kako u DNŽ ima 16% manje umrlih žena od raka dojke u odnosu na očekivani broj iz PGŽ. Gotovo u svim dobnim skupinama, počevši od 25-29 g., grube stope mortaliteta rastu s dobi, u obje županije i međusobno se prate i isprepliću.

6. ZAKLJUČAK

S obzirom na današnji moderan način života suvremene žene ne može se očekivati smanjenje brojeva slučajeva raka dojki u novom tisućljeću, no iz opravdanih razloga može se očekivati da se kod probira otkriva sve raniji stadij bolesti koji će voditi prema većem izlječenju svake bolesnice kao i smanjenju smrtnosti zbog raka dojke. Također se u današnje vrijeme očekuje i razvoj novih uspješnijih metoda hormonskog i citostatskog liječenja kao i sam dolazak bioloških lijekova i suvremenih tehnologija koja će uspješnije provoditi određene operativne zahvate te odstranjivati ili zaustavljati rast karcinoma.

U ovom radu govori se općenito o raku dojke kod žena, kako nastaje te na koji način ga se otkriva. Velike brojke koje ukazuju na sve veću pojavu raka dojke zabrinjavajuće su za sve žene. Vrlo je važno odazivati se na sve pozive preventivnih pregleda mamografijom, ili sistematskih pregleda kako bi se u najranijim stadijima otkrio karcinom ili bilo koja promjena koja može ukazivati na početak promjena ili rast tumora.

U radu su se, također, uspoređivale i dvije županije, Primorsko–goranska i Dubrovačko–neretvanska, u kojima su analizirane stope incidencije i smrtnosti kod žena. Uspoređujući dobno standardizirane stope Primorsko-Goranske županije i Dubrovačko-neretvanske županije, nakon izračuna SIR-a, vidljivo je kako nema statistički značajne razlike u pojavnosti. No, što se tiče smrtnosti uočena je razlika. I grube i dobno standardizirane stope mortaliteta od raka dojke niže su u DNŽ, nego u PGŽ, i ta razlika od 16% statistički je značajna. Razlozi ovih razlika ne obrađuju se u ovome radu.

Zahvaljujući modernizaciji tehnologije kao i njenoj pristupačnosti u Hrvatskoj svake godine provode se pregledi mamografijom određenih dobi kod žena te se dobivaju i daljnje upute ako su potrebne. No, svakako je potrebno stvoriti program ranog otkrivanja raka dojke koji je dostupan svima i svugdje kako bi se na vrijeme zaustavila spomenuta zloćudna bolest koja uzima danak u današnje moderno vrijeme.

LITERATURA

1. <http://www.hczj.hr/index.php/hczj/article/viewFile/290/295>
2. American Cancer Society Breast Cancer Facts & Figures, 2005. -2006. godine
3. <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/preventivni-program-za-zdravlje-danas/>
4. <http://www.onkologija.hr/rak-dojke-stadiji-i-lijecenje/>
5. http://www.cybermed.hr/centri_a_z/rak_dojke/lijecenje_raka_dojke
6. <http://www.svezanju.hr/rak-dojke.html?start=5>
7. Uroš, A., Rak dojke i suvremeni načini rekonstrukcije, kada se život okrene naglavačke, Medicinska naklada, Zagreb, 2015.
8. Incidencija Raka U Hrvatskoj. 1st ed. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2013. Web. 28 Jan. 2017.
9. International Agency for Research on Cancer. Working Group Reports. Attributable Causes of Cancer in France in the Year 2000, Vol 3. Lyon IARC Press, 2007.
10. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002;225:176V81.
11. ACR – BIRADS. Postupci oslikavanja dojki i sustav tumačenja i kategorizacije nalaza. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Merkur A.B.D. Zagreb, 2006; 253V60.
12. Jekel JF, Eleonore JG, Kutz DI eds. Methods of secondary prevention. In: *Epidemiology, biostatistics and preventive medicine*. 1st ed, W.B. Saunders Company Philadelphia, 1996;215V24.
13. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11(16): 5678 – 5685.

14. Dedić Plavetić, N., Podtipovi raka dojke i specifičnosti njihova liječenja, KBC, Zagreb, 2013.
15. <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-risk-factors> Datum pristupa: 01. listopada 2016.

POPIS SLIKA, GRAFIKONA I DIJAGRAMA

Slika 1: Incidencija raka dojke u svijetu 2012. godine.....	4
Slika 2: Mortalitet raka dojke u svijetu 2012. godine	5
Grafikon 1: Raspodjela prema sijelima 2011. godine	7
Grafikon 2: Sijela po dobi	7
Slika 3: Modificirana radikalna mastektomija Patey	21
Slika 4: Primjer radioterapije.....	23
Slika 5: Djelovanje kemoterapije.....	24
Dijagram 1: Apsolutni broj novooboljelih od raka dojke u Primorsko-goranskoj županiji od 2003. do 2012. godine.....	30
Dijagram 2: Apsolutni broj novooboljelih od raka dojke u Dubrovačko-neretvanskoj županiji od 2003. do 2012. godine.....	30
Dijagram 3: Grube stope (GS) incidencije raka dojke u žena u Primorsko-goranskoj i Dubrovačko neretvanskoj županiji 2003.-2012. na 100 000 žena	31
Dijagram 4: Grube stope (GS) incidencije raka dojke u žena prema dobnim skupinama u Primorsko-goranskoj i Dubrovačko neretvanskoj županiji 2003.-2012. na 100 000 žena (godišnji prosjek)	32
Dijagram 5: Dobno standardizirane stope (DSS) incidencije raka dojke u žena u Primorsko-goranskoj i Dubrovačko neretvanskoj županiji 2003.-2012. na 100 000 žena.....	33
Dijagram 6: Ukupan broj umrlih u Primorsko-goranskoj županiji 2003.-2012. godine.....	34
Dijagram 7: Ukupan broj umrlih u Dubrovačko-neretvanskoj županiji 2003.-2012. godine ..	35
Dijagram 8: Grube stope (GS) mortaliteta raka dojke u žena Primorsko-goranske i Dubrovačko-neretvanskoj županiji 2003.-2012.	36
Dijagram 9: Grube stope (GS) mortaliteta od raka dojke u žena prema dobnim skupinama u Primorsko-goranskoj i Dubrovačko neretvanskoj županiji 2003.-2012. na 100 000 žena (godišnji prosjek)	37
Dijagram 10: Dobne standardizirane stope (DSS) mortaliteta raka dojke u žena Primorsko-goranske i Dubrovačko-neretvanskoj županiji 2003.-2012.....	38

POPIS TABLICA

Tablica 1: Surogatna kliničko-patološka definicija intrinzičkih podtipova karcinoma dojke ...	12
Tablica 2: Okvirne preporuke za sistemsku terapiju raka dojke prema podtipovima	12
Tablica 3: Određivanje stadija i preživljavanje od raka dojke	14
Tablica 4: TNM klasifikacija raka dojke	17
Tablica 5: Izračun SIR-a za rak dojke žena Dubrovačko-neretvanske županije u usporedbi s Primorsko-goranskom županijom za razdoblje 2003.-2012.	33
Tablica 6: Izračun SMR-a za umrle žene od raka dojke Dubrovačko-neretvanske županije u usporedbi s Primorsko-goranskom županijom za razdoblje 2003.-2012.....	38

POPIS REFERENCI

- ¹ <http://www.onkologija.hr/rak-dojke-stadiji-i-lijecenje> Uroš, A., Rak dojke i suvremeni načini rekonstrukcije, kada se život okrene naglavačke, Medicinska naklada, Zagreb, 2015.
- ² GLOBOCAN 2012 (IARC)
- ³ International Agency for Research on Cancer. Working Group Reports. Attributable Causes of Cancer in France in the Year 2000, Vol 3. Lyon IARC Press, 2007.
- ⁴ Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002;225:176V81.
- ⁵ Hrvatski Zavod za Javno Zdravstvo, Registar za rak, 2012. godine, bilten br. 37
- ⁶ Hrvatski Zavod za Javno Zdravstvo, Registar za rak, 2012. godine, bilten br. 37
- ⁷ Incidencija Raka U Hrvatskoj. 1st ed. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2013. Web. 28 Jan. 2017.
- ⁸ American Cancer Society Breast Cancer Facts & Figures, 2005. -2006. godine
- ⁹ <https://www.astrazeneca.hr/clanci/Podtipovi-raka-dojke-i-specificnosti-njihova-lijecenja>
- ¹⁰ <https://www.astrazeneca.hr/clanci/Podtipovi-raka-dojke-i-specificnosti-njihova-lijecenja>
- ¹¹ <http://www.onkologija.hr/rak-dojke-stadiji-i-lijecenje/>
- ¹² Dedić Plavetić, N., Podtipovi raka dojke i specifičnosti njihova liječenja, KBC, Zagreb, 2013.
- ¹³ <http://rakdojke.kbsplit.hr/rakdojke-nastavak.html>
- ¹⁴ <http://www.onkologija.hr/rak-dojke-kemoterapija-i-hormonska-terapija/>
- ¹⁵ Jekel JF, Eleonore JG, Kutz DI eds. *Methods of secondary prevention*. In: *Epidemiology, biostatistics and preventive medicine*. 1st ed, W:B. Saunders Company Philadelphia, 1996;215V24.
- ¹⁶ <http://rakdojke.kbsplit.hr/rakdojke-nastavak.html>
- ¹⁷ ACR – BIRADS. Postupci oslikavanja dojki i sustav tumačenja i kategorizacije nalaza. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Merkur A.B.D. Zagreb, 2006; 253V60.
- ¹⁸ www.svezanju.hr/rak-dojke.html?start=5
- ¹⁹ <https://www.astrazeneca.hr/clanci/Podtipovi-raka-dojke-i-specificnosti-njihova-lijecenja>
- ²⁰ <http://www.ordinacija.hr/zdravlje/ohr-savjetnik/radioterapija-najcesca-metoda-lijecenja-tumora/>
- ²¹ <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/ginekologija/bolesti-dojke/rak-dojke>
- ²² <http://www.onkologija.hr/rak-dojke-kemoterapija-i-hormonska-terapija/>
- ²³ GLOBOCAN 2012 (IARC)
- ²⁴ <http://www.hcz.hr/index.php/hcz/article/viewFile/290/295>
- ²⁵ <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/ginekologija/bolesti-dojke/rak-dojke>
- ²⁶ www.svezanju.hr/rak-dojke.html?start=5
- ²⁷ Registar za rak Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo
- ²⁸ Hrvatski Zavod za Javno Zdravstvo, Registar za rak, 2012. godine, bilten br. 37
- ²⁹ <http://www.onkologija.hr/rak-dojke-kemoterapija-i-hormonska-terapija/>
- ³⁰ <http://www.onkologija.hr/rak-dojke-kemoterapija-i-hormonska-terapija/>
- ³¹ <http://www.onkologija.hr/rak-dojke-kemoterapija-i-hormonska-terapija/>
- ³² <http://www.onkologija.hr/rak-dojke-kemoterapija-i-hormonska-terapija/>
- ³³ <http://www.onkologija.hr/rak-dojke-kemoterapija-i-hormonska-terapija/>

IZJAVA

S punom odgovornošću izjavljujem da sam završni rad izradila samostalno, služeći se navedenim izvorima podataka i uz stručno vodstvo mentora dr.med Mata Lakića.

Ime i prezime studentice:

Jelena Vuinac

Potpis